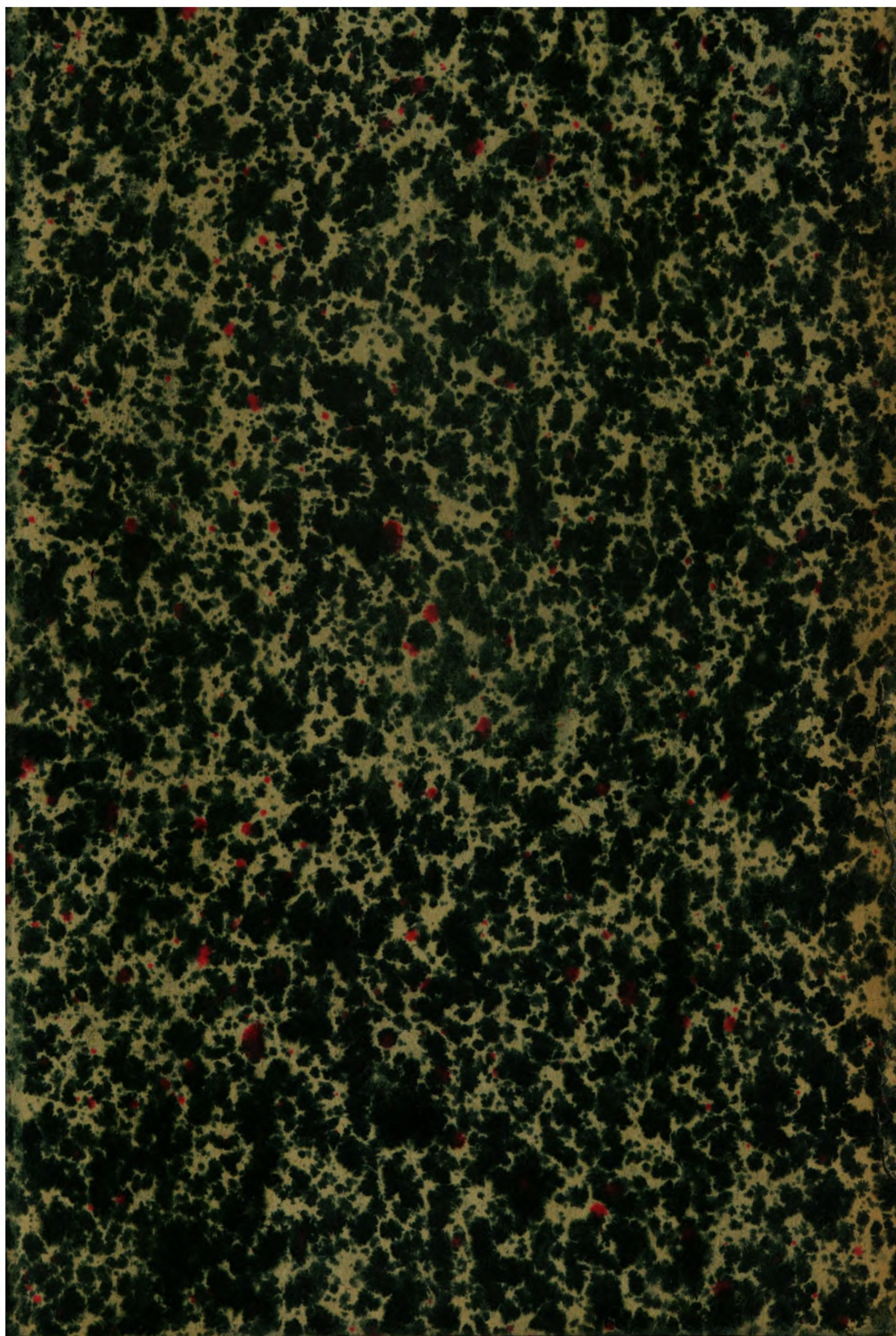



CORNELL UNIVERSITY LIBRARY
3 1924 057 727 152

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

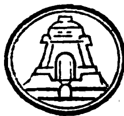
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

83. Band

Mit 3 Figuren, 36 Kurven und 6 Tafeln





LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1918

Erstes und zweites Heft

Ausgegeben am 28. Februar 1918.

Drittes und viertes Heft

Ausgegeben am 12. April 1918.

Fünftes und sechstes Heft

Ausgegeben am 28. Mai 1918.



I.

Aus dem physiologischen Institut der Universität in Basel.

(Vorsteher: Prof. Dr. R. Metzner.)

Über die paradoxe Speichelsekretion bei chronischer Atropinvergiftung.

Von

Dr. H. Arima.

(Mit Tafel I—IV.)

Inhaltsangabe.

Einleitung.

Bei den Untersuchungen über die Folgen der chronischen Atropinvergiftung an Tieren, denen sich Prof. Metzner mehrere Jahre widmete, fiel ihm eine bemerkenswerte Speichelsekretion auf, welche er »paradoxer Speichelfluß bei chronischer Atropinvergiftung« nannte; er hat darüber kurze vorläufige Mitteilungen an mehreren Stellen veröffentlicht (53, 54, 55). Obwohl seine Untersuchungen sowohl der physiologischen als auch der histologischen Veränderungen der Speicheldrüsen damals schon bis zu einem gewissen Abschlusse gediehen waren, ließen ihm äußere Umstände weder Zeit zur weiteren Fortsetzung seiner Versuche noch zur ausführlichen Beschreibung seiner Resultate, und so hat er mich aufgefordert die Fortsetzung der Untersuchungen zu übernehmen. Zu diesem Zweck übergab er mir einmal das gesamte Material seiner bisherigen Untersuchungen zu unbeschränkter Benützung, zum anderen konnte ich unter seiner steten Beihilfe eine Anzahl meiner Versuchsreihen durchführen behufs experimenteller Klärung der einschlägigen Fragen.

Die erste Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist, zu erforschen, welcher Mechanismus dem in mehrfacher Hinsicht interessanten Phänomen des paradoxen Speichelflusses bei chronischer Atropinvergiftung zugrunde liegt, und zugleich welche histologischen Veränderungen der Speicheldrüse sich in seinem Verlaufe nachweisen lassen.

Im Jahre 1864 gab Cl. Bernard (10) eine Beobachtung bekannt, wonach andauernde Speichelabsonderung beim Hunde als Folge der Durchtrennung der Chorda tympani, eines sekretorischen Nerven der Unterkieferdrüse, eintritt. Diese Beobachtung wurde später von R. Heidenhain (22, 23) bestätigt; durch die eingehende mikroskopische Untersuchung der stark veränderten Drüsen versuchte er die Ursache dieses merkwürdigen Prozesses aufzuklären. Besonders eingehend studierte Langley (42) die paralytische und auch die von R. Heidenhain (a. a. O.) entdeckte antiparalytische Sekretion, sowohl physiologisch als auch histologisch; die von ihm gegebene Erklärung der dabei beobachteten Vorgänge wird jetzt noch als zutreffend betrachtet.

Da die paradoxe Speichelsekretion bei chronischer Atropinbehandlung eine gewisse Ähnlichkeit mit der paralytischen Sekretion erkennen läßt, worauf Metzner in seiner vorläufigen Mitteilung (53) hinwies, so war es meine weitere Aufgabe die beiden Erscheinungen, sowohl nach der physiologischen, als auch nach der histologischen Seite hin zu vergleichen, um das Gleichartige oder das Abweichende

der sich dabei abspielenden Vorgänge womöglich ans Licht zu stellen. Zu diesem Zweck wird es nötig sein, einen kurzen Überblick zu geben über die bisherigen Beobachtungen von chronischer Atropinvergiftung, wobei es sich natürlich meist um solche experimenteller Natur an Tieren handelt. Für die paralytische Sekretion nach Nerventrennung darf ich wohl auf die Darstellungen von Heidenhain (23) und von Langley (43) sowie auf diejenigen von Maximow (51) und von Metzner (52) verweisen. Auf Einzelheiten einzugehen, wird sich jeweils bei Besprechung meiner Resultate Gelegenheit ergeben.

Kurze Übersicht der Literatur.

Die Fälle von Vergiftungen durch Atropin oder atropinhaltige Pflanzenteile beim Menschen sind außerordentlich zahlreich und die Symptome der Vergiftung bekannt. Betreffend Speichelsekretion stimmen alle Beschreibungen der Autoren darin überein, daß unter den ersten Symptomen Trockenheit des Schlundes und das Gefühl, als werde die Kehle dem Kranken zugeschnürt, als Folge völlig unterdrückter Speichelsekretion auftreten, Symptome die während des ganzen Verlaufs, ja sogar während der Rekonvaleszenz andauern (Koppe 31, Kratter 32 u. a.). Obwohl das Atropin zu therapeutischen Zwecken sehr viel gebraucht wird und in der Augenheilkunde als ein unentbehrliches Mittel sich erwiesen hat, so führte seine therapeutische Anwendung doch äußerst selten zu chronischer Vergiftung. Es berichtet zwar v. Graefe (20) von allgemeiner eretischer Schwäche und vom Daniederliegen der Assimilation bei langdauernden Atropininstillationen ins Auge; das gleiche die Psychiater bei kontinuierlichem Gebrauch des Duboisin als Beruhigungsmittel in Fällen aufgeregter Psyche (zitiert von Gottlieb und Meyer, Exper. Pharm.). Andere Angaben über nachteilige Folgen in bezug auf Speichelsekretion bei akuten und chronischen Atropinintoxikationen beim Menschen als die oben angeführten konnte ich in der Literatur nicht finden; ich wende mich nun denjenigen Arbeiten zu, welche sich mit solchen experimenteller Natur bei Tieren befassen.

Koppe (a. a. O.) hat einige Versuche an Katzen angestellt, denen täglich 0,06 g Atropin. sulfur. in Pillenform gegeben wurden, zuerst in steigender, dann wieder in fallender Ausgangsdosis, etwa eine Woche lang, ohne daß vom Autor irgendeine von der Norm abweichende Speichelabsonderung bemerkt wurde. Seine Angaben über einen kopiösen Speichelfluß, welchen er bei Instillation von Atropinlösung ins Auge der Katze beobachtete, ohne daß auch nur eine Spur Atropin die Mundschleimhaut berührt hätte, stimmen überein

mit den Beobachtungen anderer Autoren und wurden auch von Metzner (56) beschrieben. Metzner gab dann eine von der früheren abweichende Erklärung dieser Erscheinung dahingehend, daß das Atropin durch den bei Katzen recht weiten Ductus lacrymalis in die Nase und damit in den hinteren Teil der Mundhöhle gelangt; der Speichelfluß wird dann durch den bitteren Geschmack des Atropin reflektorisch ausgelöst. Diese Auffassung wird auch von Schmiedeberg geteilt, wie letzterer Metzner brieflich mitgeteilt hat (56). Es ist also klar, daß diese Speichelsekretion keinen Zusammenhang mit der paradoxen Speichelabsonderung hat. v. Anrep (3) injizierte Hunden Atropin. sulfur. in steigenden Dosen, wobei ihm nur eine kurz dauernde Trockenheit der Mundschleimhäute nach jeder Einspritzung und eine sehr baldige Wiederabsonderung des Speichels, aber niemals eine vermehrte Speichelsekretion auffielen.

Cloetta (11, 12) studierte die Gewöhnung von Tieren an Atropin. Seine Versuche (12) sind um so bemerkenswerter, als er zu diesem Zweck außer Kaninchen auch Katzen als Repräsentanten der stark empfindlichen Tierarten zur Untersuchung heranzog, während die meisten bisherigen Autoren hauptsächlich Kaninchen als Material für solche Untersuchungen gewählt hatten. Er injizierte den Tieren Atropin, mit kleinen Dosen beginnend, und allmählich aufsteigend, mehrere Wochen und Monate lang und bekam damit hoch immunisierte Katzen, ohne schwere Vergiftungserscheinungen zu provozieren. Unter den von ihm beschriebenen neun Fällen solcher Katzen fand der Autor nur einen Ausnahmefall mit Überempfindlichkeit, welcher mit Appetitlosigkeit, Erbrechen, Abmagerung reagierte; diese Intoleranzerscheinung suchte er zu erklären als Folge mangelhafter Fähigkeit das Atropin rasch und in größerer Menge auszuscheiden.

Seine Versuchsanordnung entspricht insoweit der meinigen, als das Alkaloid in kleinen, allmählich steigenden Dosen mehrere Wochen und Monate lang injiziert worden ist. Der einzige Unterschied zwischen seinen und meinen Versuchen besteht in der Höhe der Maximaldosen, indem die von ihm gegebene tägliche Dosis 60 mg nicht übersteigt. Dennoch finden wir in seiner Arbeit keinen einzigen Hinweis auf etwa beobachtete gesteigerte reflektorische Speichelabsonderung, die ich mit Metzner bei meinen Versuchen nie vermißte. Wir können uns vorläufig nicht erklären, warum bei Cloettas Katzen der reflektorischen Sekretion keine Erwähnung geschieht, denn ich konnte dieselbe auch in Stadien beobachten, da sowohl die bislang gereichte Gesamtmenge als auch die tägliche Dosis noch unterhalb dem von Cloetta gegebenen Maximum lagen. Daß einzelne Katzen

nur schwer oder gar nicht in den Zustand der paradoxen Speichelsekretion gebracht werden können, hängt wohl zum Teil mit den durch Cloetta nachgewiesenen Unterschieden in der Ausscheidungsfähigkeit für das Gift zusammen, anderenteils sind aber individuelle Unterschiede in der Reaktion des Zentralnervensystems auf Atropin maßgebend. Cloetta hebt mit Recht hervor, daß die erhöhte Ausscheidungsfähigkeit der Kaninchen für das Gift bei diesen niemals die starken Vergiftungserscheinungen wie bei Katzen zustande kommen läßt.

Was den Mechanismus des paradoxen Speichelflusses bei den chronischen Atropintieren anbetrifft, so stellte Metzner (53) auf Grund von Beobachtungen, wonach die spontane Sekretion der Gl. submaxillaris solcher Katzen auf Durchschneidung der Chorda keine Änderung erfuhr, die des Halssympathikus ihr aber ein Ziel setzte, die Vermutung auf, daß der Reiz von der erregten Medulla oblongata auf dem Wege des Sympathikus zu den Speicheldrüsen zugeführt werde. In den Drüsen fand er bei mikroskopischer Untersuchung starke Füllung der Zellen mit Sekretkörnern, eine große Menge Sekret im Lumen der Endstücke und der Sekretröhren sowie schließlich Degenerationserscheinungen der Drüse mit Ansammlung von Lymphocyten im interstitiellen Gewebe.

Bei meinen diesbezüglichen Untersuchungen habe ich die einschlägige Literatur über die Beschaffenheit der ruhenden und der tätigen Speicheldrüsen berücksichtigt, doch ist hier nicht die Stelle, eine ausführliche Darstellung und Kritisierung derselben zu geben, vielmehr verweise ich auf die Arbeiten von Oppel (71) und Metzner (52), wo auch erschöpfende Literaturnachweise angegeben worden sind. Auch kann ich von einer Besprechung der Arbeiten über die paralytische Sekretion absehen, denn seit den Veröffentlichungen von Maximow (a. a. O.) und von Metzner, in denen die frühere Literatur eine eingehende Würdigung erfahren hat, sind mir neuere Publikationen nicht zu Gesicht gekommen. Im Laufe meiner Ausführungen werde ich auf Einzelheiten der Beobachtungen immer zurückkommen.

I. Experimentelle Versuche.

1. Material und Methoden der Untersuchung.

Meine Versuche habe ich hauptsächlich an Katzen angestellt, da meine ursprüngliche Absicht, in größerem Umfange auch an Hunden zu experimentieren, wegen Mangels an Material nicht ausführbar war. Von zehn injizierten Katzen, meistens jungen Tieren, sind drei während der Behandlung infolge rasch verlaufender starker Er-

nährungsstörungen verendet; dieselben konnten weder zu einem Speichelversuch benützt werden, noch wurden die Speicheldrüsen histologisch untersucht. Den übrigen sieben wurde während verschieden langer Zeitdauer Atropin. sulfuricum[1]) methodisch injiziert, und zwar 9, 10, 12, 19, 39, 49, 112 Tage lang. Außerdem habe ich zwei Hunde wie die Katzen mit Atropin behandelt; einer davon, ein sehr großes Tier, hat trotz 3 monatiger Behandlung keine gesteigerte Speichelsekretion gezeigt: vielleicht wegen allzu kleiner Mengen Atropin im Verhältnis zum Körpergewicht, denn jede Steigerung der Dosen rief so bedenkliche Störungen der Freßlust hervor, daß die Injektionen schließlich ausgesetzt werden mußten. Dem anderen Hunde wurde 86 Tage lang Atropin injiziert, er zeigte wie die Katzen die typischen Erscheinungen der paradoxen Speichelsekretion. An und für sich aber bevorzugte ich Katzen, besonders 3—6 Monate alte Tiere, zur Injektion, da sie, wie bekannt, die allerempfindlichsten Versuchsobjekte gegenüber Atropin sind; an ihnen kann man leicht und selbst mit kleineren Mengen schon ziemlich starke Vergiftungserscheinungen erzeugen. Außerdem bietet die Katze noch den großen Vorteil, daß sie niemals durch den Mund atmet, selbst in der heißen Sommerzeit nicht, was beim Hunde der Fall ist; dadurch wird die Feuchtigkeit der Mundhöhle beeinflußt. Ich begann die Injektionen gewöhnlich mit 5 oder 10 mg Atropin. sulfur. pro die; je nach den Vergiftungserscheinungen erhöhte ich die Dosis um 5—10 mg jeden 2.—5. Tag allmählich steigend bis auf 100 und bis 180 mg pro die. Nach der Gewöhnung vertrugen Katzen von über 2 kg Körpergewicht 160 mg Atropin in einmaliger Dosis. Wurden pro die mehr wie 50 mg verabreicht, so wurde die Giftmenge in zwei oder drei Sitzungen injiziert, meistens jedoch eine Einspritzung früh am Morgen und eine am Abend. Wie oben angedeutet, wurde hier und da, aber nur in wenigen Fällen, die Tagesdosis in einmaliger Injektion appliziert. Als passendste Stelle eruierte ich den Nacken, wo speziell die Katze am unempfindlichsten zu sein scheint, beim Hunde ist dieselbe Stelle weniger günstig. Die Untersuchungen der Versuchstiere geschahen in der Regel frühmorgens und abends, also möglichst lange vor und nach den Mahlzeiten. Nachdem untersucht worden war, ob das Tier schon spontan stark speichelt oder nicht, wurde die Feuchtigkeit des Nasenspiegels und der Mundhöhle geprüft. Um erhöhte reflektorische Speichelabsonderung nach-

1) Anfangs ist Atropin. sulfur. »Merck« Ph. G. IV Brit. Japon. Dan. Helv. III, z. T. auch Atropin. sulfur. album cryst. naturale »Merck«, später Atropin. sulfur. Ph. G. IV »Roche« gebraucht worden.

zuweisen, streichelt man den Unterkiefer sanft, ohne die dort liegenden Speicheldrüsen zu drücken. Speichelt das Tier auf diesen Reiz nur wenig oder gar nicht, so steckt man ihm ein kleines Holzknebelchen in das Maul und läßt es einige Male kauen. Auf diesen letzten Eingriff hin tritt bei der normalen Katze bzw. beim Hunde nur eine mäßige, aber deutliche Speichelabsonderung auf, die Schleimhäute werden etwas feuchter als vor der Manipulation; auf Streichelung des Kinnrandes aber tritt bei Normaltieren eine Vermehrung des Speichels nicht auf. Manchmal wurde auch die Reaktion der Drüsen durch Eingießen von Weinsäurelösung in den Mund geprüft.

Neben der Prüfung der Speichelsekretion wird das Verhalten der Pupille gegenüber Lichteinfall und das des Herzens vor und nach jeder Injektion genau untersucht; der Herzstoß wird mittels eines auf die Brustwand aufgesetzten Glastrichters in Verbindung mit einem Mareyschen Tambour auf dem Kymographion registriert. Außerdem wurden die Herztöne mit einem kleinen Stethoskop 1 Minute lang wiederholt gezählt. Eine genaue Beschreibung der Speichelversuche zu geben, welche wir an den Tieren angestellt haben, um die Erregbarkeit der Drüsennerven vermittels Induktionsströmen zu beobachten, erübrigt sich, da die allgemeine Anordnung dieser Versuche nicht von der sonst üblichen abwich. Nur will ich betreffs der Narkose erwähnen, daß ich zu Beginn derselben stets reines Chloroform verwendete, bis das Tier aufgebunden war; später wird während der ganzen Dauer des Versuches durch eine Trachealkanüle Alkohol-Äther-Chloroformmischung 4 : 2 : 1 gegeben, das Tier aber nur in leichter Narkose gehalten derart, daß Schluck- und Kornealreflex meist noch vorhanden waren. Morphium wurde nie verabreicht, dagegen in zwei Fällen Urethan subkutan angewendet. Diese Narkose mit Alkohol-Äther-Chloroformmischung provozierte meist eine ziemlich starke Speichelsekretion; histologisch ergaben sich infolge hiervon nicht unbedeutende Veränderungen der Drüsen, wie dies später noch besprochen wird. Während des Versuchs wurde stets darauf geachtet, daß nach Bloßlegung der Nerven dieselben vor Vertrocknung geschützt wurden; zu diesem Zweck wurde ein kleines, mit warmer physiologischer Kochsalzlösung durchtränktes Wattebäuschchen auf die Wunde gelegt; von Zeit zu Zeit wurde auch Kochsalzlösung in die Wunde geträufelt; nach jeder Reizung wurde der Nerv sorgfältig in die Wundspalte versenkt. Der Lingualis wurde vor dem Abgang der Chorda tympani an die Speichelgänge bzw. Drüsen abgebunden und meistens durchschnitten; bald wurde der Stamm des Lingualis, bald die Chorda direkt gereizt. Der N. sympathicus ließ sich stets vom Vagus

mit Hilfe der Lupe ohne Schwierigkeit stumpf abtrennen; nach seiner Durchschneidung wurde der periphere (kopfwärtsliegende) Stumpf gereizt. Zur Reizung diente ein kleines Schlitteninduktorium nach Du Bois-Reymond in dessen Primärkreis ein elektromagnetischer Unterbrecher mit regulierbarer Unterbrechungszahl eingeschaltet war. Als Stromquelle wurde ein Akkumulator (Oerlikon-Telegraphenelement) benützt, und zur Reizung des Nerven kleine Platin-Handelektroden verwendet. Die Stärke des faradischen Stromes wurde stets auf der Zungenspitze geprüft; bei Rollenabstand 150 mm war der Reiz »eben spürbar auf der Zunge«, bei R.-A. 140 mm »empfand man Kribbeln daselbst«. Die Reizung wurde anfangs mit großem R.-A., also mit schwachen Strömen, dann allmählich mit stärkeren Strömen bis herab zu einem R.-A. von 40 oder 30 mm vorgenommen. Die Dauer einer einzelnen Reizung war meistens sehr kurz, sie schwankte zwischen 20—40 Sekunden; es wurde abwechselnd der N. lingualis bzw. die Chorda tympani oder der Halssympathikus gereizt und der Effekt beobachtet. In einheitlicher Weise wurden die Nerven immer auf der linken Seite freigelegt und gereizt, die Drüsen der anderen Seite wurden erst am Ende des Versuchs präpariert. Eine kleine Speichelkanüle wurde in den Duct. submaxillaris sinister eingebunden, zweimal auch in den Duct. parotideus sinister; und mit der Kanüle wurde mittels kurzen Gummischlauches eine in $^1/_{100}$ ccm eingeteilte Pipette verbunden. Die letztere war mit einer geringen Neigung gegen die Horizontale in einem Stativ befestigt.

Vor dem Speichelversuche ließ ich das Tier etwa 24 Stunden isolieren und hungern; nur etwas Wasser zum Trinken wurde ihm hingestellt. Eine bestimmte Zeit zwischen der letzten Atropininjektion und dem Versuch wurde nicht eingehalten; dieselbe ist aus dem Protokoll jedes einzelnen Falles ersichtlich. In allen untersuchten Fällen wurde in diesem Zeitraum vermehrte Feuchtigkeit der Mundhöhle beobachtet, in den meisten Fällen zeigte das Tier eine profuse Speichelabsonderung auf bloßes Anfassen hin; man kann daraus schließen, daß die Speicheldrüse bis zum Tode in lebhaft tätigem Zustand gewesen ist. Es muß noch betont werden, daß alle groben Manipulationen, ja sogar Berührung oder Drücken der Speicheldrüsen sowohl auf der operierten als der nicht operierten Seite vor, während und nach der Operation bis zum Einlegen der Drüsenstückchen in die fixierende Flüssigkeit streng vermieden worden sind. Irgendwelche Blutstauung in den Drüsen wurde durch Schonung der versorgenden Gefäße stets vermieden.

Nach Beendigung des Versuchs wurden zuerst die betreffenden Drüsen der operierten Seite und dann diejenigen der anderen Seite

in nachstehender Reihenfolge bloßgelegt: Gl. submaxillaris, retrolingualis, parotis, buccalis ventralis (laterale und mediale Portion getrennt) und orbitalis; die zur Untersuchung bestimmten kleinsten Drüsenstückchen wurden mit einer ganz feinen Schere abgetrennt und noch lebenswarm in die Fixationsflüssigkeiten eingelegt; das Tier wurde dann durch Herzstich oder durch vertiefte Chloroformnarkose getötet. Beim Einlegen der Drüsen wird noch besonders darauf geachtet, daß den gleichnamigen Drüsen der beiden Seiten immer ein Stückchen von entsprechender Stelle — kaudal oder oral — entnommen wird, damit die mikroskopischen Schnitte von entsprechenden Bezirken beiderseits zur Vergleichung kommen. Zur Fixation wurden folgende Flüssigkeiten verwendet: das Altmannsche neutrale Osmiumgemisch, die Kochsalz-Osmium-Kalibichromatmischung nach Metzner (3 Vol. 5%ige OsO_4-Lösung mit 3- bzw. 2%iger Kochsalzlösung bereitet und 1 Vol. einer kaltgesättigten Lösung von Kalibrichromat), Osmium-Kalibichromat mit Salpetersäure nach Metzner (1 Vol. 5%iger OsO_4-Lösung in 1,5%iger Kochsalzlösung + 1/7 Vol. konzentrierter Kalibichromatlösung; zu 12 ccm des Gemenges 3—4 Tropfen rauchende Salpetersäure). Die erwähnten Fixitationsmischungen sollen im folgenden mit einfachen Buchstaben bezeichnet werden: M2C = 3 Vol. OsO_4 5% in 2%iger ClNa + 1 Vol. konzentrierter Kalibichromatlösung; M 1/2 + gtt. 4 = 1 Vol. OsO_4 5% in 1,5%iger ClNa + 1/7 Vol. konzentrierter Kalibichromatlösung + 4 Tropfen rauchende Salpetersäure. Außerdem kamen zur Verwendung Formol-Müller-Eisessiggemisch (50 : 70 : 4,5 + Aq. dest. 150), Hermannsche Flüssigkeit, 10%iges Zenkerformol (Zenkers Flüssigkeit + Formalin 10%), gesättigte Lösung von Sublimat in physiologischer Kochsalzlösung. Nach der Vorschrift Metzners (65) habe ich die 24 Stunden in M2C fixierten Präparate in fließender 2%iger Kochsalzlösung 24 Stunden lang gespült, in steigendem Alkohol gehärtet (wobei vor dem Einbringen in Xylol oder Zedernöl mit Silbernitrat geprüft wurde, ob der letztverwendete Alkohol chlorfrei ist) darauf mittels Zedernöl, Ligroin oder Xylol in Paraffin eingebettet.

Die M 1/2 + gtt. 4-Präparate wurden auch vorschriftsgemäß behandelt: 15—20 Minuten in der Mischung gelassen, 24 Stunden in die gleiche OsO_4-Kalibichromatlösung ohne Säurezusatz, Wässern in fließendem Wasser, destilliertem Wasser, Entwässern in steigendem Alkohol und Einbettung wie oben. Altmannsche Präparate behandelte ich auch nach 24 Stunden langer Fixierung mit Spülung in fließender 2%iger NaCl-Lösung und dann bis zur Einbettung in Paraffin gleich wie die M2C-Präparate, damit die Quellung der

Schleimgranula durch Nachbehandlung mit Wasserspülung verhütet wurde. Im Formol-Müller-Eisessiggemisch verblieben die Stücke etwa 4 Stunden lang, dann in reiner Müllerscher Lösung 24 Stunden lang, darauf Wässern in fließendem Wasser, Alkohol, Zedernöl, Ligroin und Paraffin. Die in den übrigen oben erwähnten Mischungen fixierten Präparate wurden wie gewöhnlich behandelt und in Paraffin eingebettet. Alle Stücke wurden dann in lückenlose Serienschnitte zerlegt, und zwar von verschiedener Dicke: die Altmannschen Präparate in solche von je 2 μ und M2C-Präparate ebenfalls in 2 μ, M $^1/_2$ + gtt. 4-Präparate in 2,5 μ, Hermannsche Präparate in 2,5—3 μ, Formol-Müller-Eisessigpräparate in 4—5 μ, Zenker-Formolpräparate in 5 μ, Sublimatpräparate in 5 μ. Vorsichtsmaßregeln beim Schneiden und Aufkleben der Schnitte, welche Metzner in seiner neuesten Arbeit (55) ausführlich aufgezählt hat, sind streng befolgt worden. Für die Färbung der Schnitte wurde folgendes Verfahren angewandt: für Altmann, M2C- und M $^1/_2$ + gtt. 4-Präparate Fuchsin-Pikrinsäurefärbung nach Altmann, Toluidinblaufärbung mit Eisenalaunbeizung nach Metzner und Heidenhains Eisenhämatoxylin ohne oder mit nachfolgender Rubinfärbung; Safranin-Lichtgrünfärbung und Galeottis Fuchsin-Pikrinsäure-Methylgrünfärbung nach Hermanns Fixierung, Biondi-Heidenhains Dreifarbgemisch wurde zuweilen für Zenker-Formol- und Sublimatpräparate, Hämatoxylin-Eosin für Formol-Müller-Eisessigpräparate verwendet. Von allen diesen Färbungen habe ich die drei erstgenannten und die letzterwähnte Hämatoxylin-Eosinfärbung als Übersichtsfärbungen überall angewandt, während die übrigen nur in einzelnen Fällen gebraucht wurden. Da ich bei den mikroskopischen Untersuchungen der Speicheldrüsen mein Hauptaugenmerk auf Schleimgranula und deren Vorstufen gelegt habe, so kam für mich vornehmlich die Toluidinblaufärbung mit vorangehender Eisenalaunbeizung in Betracht, ich kann sie für solche Zwecke als schönste und zweckmäßigste empfehlen; Metzner, der diese Methode ausarbeitete, hat bei der Untersuchung der Speicheldrüsen, besonders beim Studium der Parotis des Katzenfötus, ausgezeichnete Erfolge damit erzielt. Wie ich später noch näher erläutern werde, kann man mit dieser Färbemethode einerseits verschiedene Stufen der Reifung der Schleimgranula, und andererseits jedes schleimhaltige Granulum von Eiweißgranulis ganz leicht und sicher unterscheiden, was bei den übrigen Färbungen, wie z. B. Altmanns und Heidenhains Tinktionen, nicht immer der Fall ist.

Sublimat sowie Zenkerformol haben sich für meine Zwecke als ungeeignete Fixierungsmittel erwiesen, weil darin nicht nur alle

Schleimgranula bekannterweise aufquellen und zerstört werden, sondern auch ein Teil von Granulis der Eiweißdrüsen aufgelöst wird (E. Müller 60, Held 27); obwohl ich auch die mit Sublimat in physiologischer Kochsalzlösung fixierten Präparate zur Vorsicht mit 2%iger NaCl-Lösung nachbehandelte, erhielt ich keine besseren Erfolge nach verschiedenen Färbungen. Daß die Sublimatpräparate für die Untersuchungen der Sekretkapillaren zweckmäßig sind, wie E. Müller (59, 61) und R. Krause (34, 35) u. a. betont haben, konnte ich auch konstatieren. Maximow (a. a. O.) hat mit Safranin-Lichtgrünfärbung an Speicheldrüsen sehr schöne Resultate gewonnen, aber nach meiner Erfahrung verdient diese Färbung keinen besonderen Vorzug für die Untersuchung der Speicheldrüsen, da dabei Schleim- und Eiweißgranula gleichermaßen grün gefärbt erscheinen.

Zur frischen Untersuchung der Drüsen legte ich Stückchen derselben in kleine, mit einer Spur Ringerlösung oder 0,9%iger NaCl befeuchtete Schälchen, welche sofort oder 12—15 Stunden nach Aufbewahren im Eisschrank auf dem Objektträger in der 0,9%iger NaCl zerzupft bzw. von denen kleinste Schnitzel mit scharfem Rasiermesser abgeschnitten wurden. Die mikroskopische Untersuchung geschah dann mit Zeißscher homogener Immersion Apochrom. 2 mm und Komp. Okul. 4 bei künstlicher Beleuchtung.

Es muß noch hinzugefügt werden, daß die verschiedenen Drüsen von einer normalen Katze und einem normalen Hunde zur Kontrolle untersucht wurden; an der ersteren war ein Speichelversuch in gleicher Anordnung wie bei der Atropinkatze angestellt worden.

2. Eigene Versuche über chronische Atropinvergiftung bei Katzen und Hunden.

a) Allgemeine Beschreibung der Speichelsekretion.

Die vorliegende Ausführung bezieht sich auf Katzen, da meine Versuche größtenteils an diesem Tiere angestellt wurden; die Vergiftungserscheinungen am Hunde zeigten nur kleine Unterschiede, welche in der Beschreibung ab- und zu berücksichtigt werden sollen. Wie schon erwähnt, wurde als Anfangsdosis stets 5—10 mg Atropin. sulphur. gewählt, weil der Zweck dieser Arbeit nicht in der Feststellung der Größe der Atropindosis liegt, welche an dem Tiere bei einmaliger oder fortgesetzter Injektion Vergiftungserscheinungen hervorruft. Diese Menge Atropin ist natürlich nicht klein für eine junge Katze und kann daher nach der ersten Injektion ziemlich starkes Unbehagen des Tieres erzeugen. Doch konnte ich niemals sehr heftige oder gefährliche Erscheinungen beobachten.

Infolge der Injektion dieser kleinen Atropinmenge beginnt bei einer jungen Katze die Mundhöhle schon nach 1—2 Minuten zu trocknen: zuerst die Zunge und der Nasenspiegel, dann Lippen und Wangenschleimhaut; der Gaumen, Mundboden und die Rachenwand bleiben etwas länger feucht, bald jedoch werden auch sie ganz trocken. Sobald diese Schleimhäute trocken werden, macht der Hund wiederholt Kau- und Schluckbewegungen, — Trockenheit scheint ihm sehr lästig zu sein —, die Katze dagegen macht keine solchen Bewegungen. Nach 5—6 Stunden wird die Mundschleimhaut wieder etwas feucht, zuerst der Mundboden, dann die Zungenspitze und -ränder, während der Nasenspiegel meistens noch ganz trocken bleibt; nach 12—15 Stunden ist die Feuchtigkeit der Schleimhäute wieder die normale.

Wiederholt man nun bei dem Tiere die Injektion der gleichen oder einer etwas größeren Dosis des Giftes während einigen Tagen, so tritt früher oder später — je nach der Empfindlichkeit des Individuums gegen das Alkaloid — eine reflektorisch erhöhte Speichelsekretion ein; bei einer empfindlichen Katze schon am 2. oder 3., gewöhnlich am 4.—6. Tage. Untersucht man die Katze 12—24 Stunden nach der letzten Injektion, so fällt die bedeutend vermehrte Speichelmenge in der Mundhöhle auf. Ohne Reizung ist ihr Nasenspiegel sehr naß und bildet sich ein kleiner Speichelsee auf dem Mundboden vor und neben der Zungenspitze; streichelt man jetzt einige Male am Kinnrande, so kann man deutliche Vermehrung des Speichels bemerken, indem der Mund sich ganz mit Speichel füllt oder der dünnflüssige Speichel aus dem Mundwinkel tropft. Ist diese Manipulation wirkungslos, so genügt es, der Katze einen kleinen Holzknebel in das Maul zu stecken, um sofort reichliche Speichelmenge aus dem Maul laufen zu sehen. Zu gleicher Zeit wird der Nasenspiegel äußerst naß oder es tropft ein dünnflüssiges Sekret davon ab. Bei normalen Katzen und Hunden reagieren auf diesen Knebelreiz die Speicheldrüsen erst nach längeren, abwehrenden Kaubewegungen, wie schon früher bemerkt wurde.

In der 2. Woche nach der ersten Injektion erreicht die gesteigerte Anspruchsfähigkeit des Speicheldrüsenmechanismus ihren Höhepunkt. Ganz leichte Berührung des Tieres, der Transport desselben, wahrscheinlich schon Geräusche, rufen heftige Speichelabsonderung hervor. Hebt man das Tier zum Zweck der Pupillenuntersuchung ganz sacht aus seinem Käfig heraus und faßt den Kopf des Tieres leicht an, so tropft der Speichel unaufhörlich. Manchmal sah ich die Katze stark speicheln, als ich in den Stall hinein kam, wo sie mit anderen Katzen zusammen war. Ich glaube, daß das Ge-

räusch, welches beim Öffnen der Tür entstanden war, für die Katze einen starken Reiz bildete.

Der Speichel ist zuerst von dünnflüssiger Beschaffenheit, wasserklar oder ganz wenig getrübt; er tropft unaufhörlich aus dem Mundwinkel auf den Boden. Durch Schütteln des Kopfes spritzt die Katze ihn weit umher. Nach einiger Zeit tritt dann ein dickes fadenziehendes Sekret an Stelle des dünnen Speichels, und zwar in solcher Menge, daß lange dicke und zähe Schleimfäden wie Glasstäbe aus dem Maule des Tieres herabhängen, an diesen rinnt dann oft noch dünnflüssiger Speichel herab. Bald ist das Sekret stark schaumig, dann bilden sich ganze Schaummassen von sehr zäher Beschaffenheit vor dem Maule. Es dauert diese Absonderung gewöhnlich 10—20 Minuten oder noch länger an, worauf sie allmählich aufhört. Gewöhnlich hält dieser eigentümliche Zustand von gesteigerter Speichelabsonderung mehrere Wochen, sogar mehrere Monate lang an, wenn man dem Tiere genügende Mengen Atropin in steigender Dosis einspritzt. Dies gelang bei einer Katze etwa 6 Wochen lang, bei einer anderen sogar während 17 Wochen. Die wichtige Frage, wie lange dieser Zustand andauern kann, ob vielleicht schließlich ein völliger Stillstand der Speichelsekretion vorkommen würde, kann ich aus meinen Versuchen vorläufig nicht beantworten. Bei einer Katze und bei einem Hunde stand die profuse Speichelabsonderung im Laufe der Injektionen still, aber das hing wohl mit der Änderung der Injektionsweise zusammen; es war keine spontane Verminderung oder kein Stillstand; es soll darüber später noch berichtet werden.

Bemerkenswert ist aber, daß solche profuse spontane oder reflektorisch ausgelöste Speichelsekretion mittels einer kleinen Dosis Atropin — 10—15 mg im Laufe einiger Minuten — stark vermindert oder, durch eine etwas größere Dosis, völlig beseitigt wird, und daß sie beim Sistieren der Atropindarreichung nach wenigen Tagen vorübergeht, selbst nach hoher Immunisierung nur mehrere Tage dauert und dann verschwindet. Es scheint aber eine Pause von einigen Tagen oder von mehreren Wochen dem Tiere eine höhere Empfindlichkeit zu geben als sie im Anfangsstadium vorhanden war. Wenn man z. B. bei einer Katze, welche schon einige Tage oder mehrere Wochen lang an Atropin gewöhnt ist, während 1 oder 3 Wochen die Injektion aussetzt und dann die gleiche Menge Atropin wie die Anfangsdosis injiziert, so tritt eine bedeutend stärkere Speichelabsonderung schon 1 oder 2 Tage darauf ein, während sie sich beim gleichen Tier früher nur in schwachem Grade und erst 4 oder 6 Tage nach der ersten Injektion gezeigt hatte.

Die individuellen Differenzen gegenüber diesem Alkaloid — hier nur in bezug auf Speichelsekretion ins Auge gefaßt — sind ziemlich groß; während eine Katze schon am 2. Tage nach der ersten Injektion typische Erscheinungen zeigt, sind sie bei einer anderen sehr undeutlich und erst mehrere Tage nach einer größeren Dosis zu beobachten. Mit der Speichelsekretion verhält sich die Sekretion der Nasenschleimhaut fast gleich, es versiegt dieselbe bei jeder neuen Atropininjektion und tritt wieder auf, aber meistens etwas später als die Speichelabsonderung. Was die Tätigkeit der Tränendrüse anbetrifft, geht dieselbe nicht regelmäßig parallel mit der der Speicheldrüsen; starker Tränenfluß wurde nur bei Weinsäureapplikation im Munde gleichzeitig mit der profusen Salivation beobachtet. Bei einer längere Zeit mit Atropin behandelten Katze wurde im späterem Stadium eine starke Injektion der Bindehäute und eitrige Sekretion daran konstatiert; dieselbe bestand 10 Tage lang, wobei auch eine starke eitrige Sekretion aus der Nase bemerkt wurde.

Zugleich mit den Sekretionserscheinungen wurde das Verhalten der Pupille und des Herzens beobachtet. Die Pupille ist ja bei der Katze annähernd von der gleichen Empfindlichkeit wie die des Menschen, wie dies auch Metzner (56) auf Grund eigener Untersuchungen hervorgehoben hat. Er machte, wie schon Cloetta (a. a. O.), darauf aufmerksam, daß selbst nach geringen Atropingaben die Pupillenweite erst nach längerer Zeit zur Norm zurückkehrt. Die Anfangsdosis unserer Versuche war für die Pupille natürlich schon eine recht hohe, dem entspricht, daß die Pupille einige Minuten nach der Injektion der ersten Dosis maximal weit und reaktionslos wird; sie reagiert aber 20—24 Stunden darauf wieder etwas und erweitert sich auf eine neue Injektion hin wieder ad maximum. Jedoch bleibt sie dauernd erheblich über die Norm erweitert. In späteren Stadien bleibt die Pupille immer maximal weit, ohne Reaktion. Die Wirkungen der wiederholten Injektionen auf die Herztätigkeit sind aber ganz andere. Während nach den ersten Injektionen die anfängliche Steigerung der Herzfrequenz in dem Zeitintervall zwischen den einzelnen Gaben stets wieder zur Norm zurückkehrt, indes die Pupillen schon dauernd reaktionslos sind, so wird schon nach einigen Injektionen die Pulsfrequenz merklich geringer, erreicht später nur die Hälfte der früheren normalen Zahl; auch werden die einzelnen Herzschläge viel schwächer, so daß die graphische Registrierung derselben auf dem Kymographion sich entschieden schwieriger gestaltet und die Kurven undeutlicher werden als beim normalen Tier. Außerdem habe ich starke respiratorische Schwankungen der Pulszahl bei

meinem Hunde bemerkt, die am unvergifteten Tier nicht oder doch nicht deutlich vorhanden waren; es rührt dies wohl von der starken Verlangsamung der Atmung her, die sich im Laufe der Atropininjektionen einstellt. In dieser Zeit ist der Herzvagus selbst durch größere Dosen Atropin meist nicht mehr oder nur im geringerem Grade beeinflußbar, so daß nach der Injektion der Pulsschlag annähernd gleich bleibt oder nur ein wenig frequenter wird als vor derselben. Auf die Frage, ob die bemerkenswerte Veränderung der Herztätigkeit auf der später eintretenden Schwäche der motorischen Herznerven und des Herzmuskels beruht, wie v. Anrep (a. a. O.) und Roßbach (74) nach Versuchen an Hunden annehmen, will ich hier, als außerhalb des Bereichs meiner Arbeit liegend, nicht eintreten; ich gedenke hierüber weitere experimentelle Forschungen anzustellen. Das allgemeine Befinden des Tieres wird ebenfalls merklich beeinflußt, was bei größerer Dosis Atropin leicht verständlich ist. Das Tier verliert den Appetit ganz, zu gleicher Zeit tritt hochgradige, rasch zunehmende Abmagerung und allgemeine Schwäche ein. Erbrechen und Diarrhöe werden in späteren Stadien sehr häufig beobachtet.

Es seien hier noch die Symptome von seiten des zentralen Nervensystems erwähnt. Die hochgradige Erregung auf motorischem und psychischem Gebiete, wie sie bei einer akuten Atropinvergiftung beim Menschen auftreten, kommen bei Tieren sehr selten vor, wohl aber werden Erscheinungen leichteren Grades nicht vermißt, sowohl im Anfangsstadium als auch, doch seltener, im späteren Stadium des Versuchs. Die Katze z. B., welche vor der Atropininjektion sehr ruhig war, wird mehrere Minuten nach derselben (5—10 mg pro Kilo) sehr unruhig, bewegt sich hin und her, miaut laut und sucht überall ihre Krallen einzuhängen. Die Unruhe geht bald vorüber, und es folgen ihr nun die Lähmungssymptome: die Katze ist nicht munter, schläfrig und apathisch. Es dauert diese Teilnahmlosigkeit 1 oder 2 Tage an, und wenn man die Injektion nicht fortsetzt, so erholt sich das Tier schnell von den üblen Erscheinungen: die Katze ist munter, lebhaft, hat guten Appetit, und nach 1 oder 2 Wochen nimmt das Körpergewicht rasch zu. Starkes Zittern, Krämpfe, Konvulsionen und darauf folgende Lähmungserscheinungen, wie Koma, sind bei Katzen niemals vorgekommen; nur bei einem Hunde, welchem nach 10tägiger Pause 170 mg Atropin (6,4 mg pro Kilo) auf einmal injiziert wurden, sah man starke Zuckungen, klonische Krämpfe und nachfolgenden, aber vorübergehenden Sopor sowie Kraftlosigkeit der Extremitäten auftreten.

b) Versuchsprotokolle.

Versuch 1 (Protokoll Nr. 1, »Tigerkatze«).

Ein 4—5 Monate altes Kätzchen, 1750 g Gewicht, bekommt Atropin. sulfur. »Merck« vom 3. VII. 1916 ab, 2 Tage je 5 mg, 3 Tage je 10 mg, 2 Tage je 15 mg und die letzten 5 Tage je 20 mg, im ganzen 170 mg in 12 Tagen. Erst am 4. Tage nach der ersten Injektion zeigt sich eine deutliche Speichelsekretion auf Knebelreizung, vom 6. Tage ab erscheint eine profuse Absonderung von anfangs dünnflüssigem, später dickem, schleimigen Speichel auf bloßes Anfassen oder Heben des Kätzchens aus dem Korbe. Das Kätzchen verträgt das Atropin sehr gut, es bleibt das Körpergewicht bis zum Ende des Versuches ohne große Abnahme.

Experiment: 15. VII. 1916, Gewicht 1750 g, Beginn der Operation 9^h 26′ (22 Stunden nach der letzten Atropininjektion von 20 mg), Ende 10^h 20′. Bei Beginn des Versuches wurden 2 mal 1 ccm 50 % ige Urethanlösung, dann noch einmal 2 ccm derselben Lösung subkutan injiziert, während des Versuchs noch leichte Alkohol-Äther-Chloroformnarkose angewandt.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Effekt der Reizung	Bemerkungen
10^h 20′	—	—	—	—	Kanüle[1] in Duct. submaxillaris eingebunden. Speichel schießt etwa 7—8 mm weit in die Kanüle hinein, steigt dann aber kaum merklich weiter.
	in dieser Zeit Sympathikus 4 mal, Chorda 3 mal probeweise gereizt				
10^h 52′ bis 53′	—	—	—	—	N. lingualis abgebunden, durchgeschnitten.
11^h 7′	—	—	—	—	Sympathikus abgebunden, durchgeschnitten.
11^h 8′ 25″ bis 9′ 10″	45 (L.[2] 5)	120	Chorda	deutlicher Effekt	—
11^h 9′ 15″ bis 11^h 10′	45 (L. 7)	120	Sympathikus	deutlicher Effekt	Speichel steigt ebenso hoch wie bei Chordareizung.
11^h 12′	—	—	—	—	Nachwirkung hört auf.
11^h 12′ 15″ bis 11^h 13′	45 (L. 3)	120	Sympathikus	sehr erfolgreich	—
11^h 13′ 10″ bis 13′ 55″	45 (L. 13)	120	Chorda	erfolgreich	geringe Nachwirkung.
11^h 16′ 50″ bis 17′ 35″	45 (L. 5)	110	Chorda	erfolgreich	—

1) Die eingesetzten Kanülen waren von sehr geringem Fassungsvermögen; 20 Füllungen ergaben 1,05 ccm; die etwas größeren Röhrchen bei dem Hundeversuch faßten 2,4 ccm pro 20 Füllungen.

2) L = Latenz.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Effekt der Reizung	Bemerkungen
11h 17′ 40″ bis 18′ 25″	45 (L. 5)	110	Sympathikus	reichlicher Effekt	ergiebiger als bei Chorda-reizung.
11h 19′	—	—	—	—	Nachwirkung zu Ende.
11h 21′ 35″ bis 22′ 20″	45 (L. 7)	110	Chorda	erfolgreich	—
11h 22′ 30″ bis 23′ 15″	45 (L. 4)	110	Sympathikus	reichlicher Effekt	ergiebiger als bei Chorda-reizung.
11h 26′ 45″ bis 27′ 30″	45 (L. 5)	100	Chorda	erfolgreich	—
11h 27′ 35″ bis 28′ 20″	45 (L. 5)	100	Sympathikus	reichlicher Effekt	—

usw. Im ganzen wurden Chorda tympani 15 mal, Sympathikus 16 mal gereizt und etwa 2,1 ccm klarer, etwas opaleszierender dünnflüssiger Speichel erhalten.

Versuch 2 (Protokoll Nr. 4, »helle Tigerkatze«).

Junges Kätzchen von 1600 g Gewicht, erhält 19 Tage lang (8. VII. bis 26. VII. 1916) Atropin. sulfur. »Merck« subkutan, von 5 mg bis zu 40 mg pro Dosis steigend; gesamte injizierte Menge = 375 mg. Eine deutliche Speichelsekretion auf Knebelreizung ist schon am 4. Tage zu sehen. Dieselbe dauerte bis zum Schlußexperiment sehr stark an, am 13. Tage ist profuse Absonderung auf Anfassen des Tieres vorhanden.

Experiment: 27. VII. 1916, Gewicht 1320 mg. Zu Beginn des Versuchs wurden 2 mal 1 ccm 50%ige Urethanlösung subuktan gegeben, ohne eine Wirkung auszulösen, daher wurde die Chloroformnarkose eingeleitet zum Aufbinden des Tieres, dann mit Alkohol-Äther-Chloroformmischung während des Versuchs narkotisiert. Beginn der Operation 9h, Ende 10h 30′. Operation beginnt 23 Stunden nach der letzten Atropininjektion von 30 mg.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels	Bemerkungen
9h 41′	—	—	—	—	Speichelkanüle in Submaxillarisgang eingeführt, 5 Minuten lang beobachtet, keine spontane Sekretion bemerkt.
9h 55′	—	—	—	—	Sympathikus präpariert, angeschlungen, während der Präparation steigt der Speichel in die Kanüle wenig, aber deutlich.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels	Bemerkungen
9h 59′	—	—	—	—	N. lingualis angeschlungen und abgebunden, während dieser Manipulation steigt der Speichel sehr stark etwa 1 Minute lang.
10h 30′	—	—	—	—	N. lingualis abgeschnitten. Es läßt sich noch geringe, aber deutliche spontane Sekretion beobachten.
10h 9′ 30″	—	—	—	—	während der vergangenen 5 Minuten kein weiteres Steigen des Speichels in der Kanüle beobachtet.
10h 11′	—	—	—	—	N. sympathicus abgebunden, kein Effekt in bezug auf Steigen des Speichels.
	inzwischen Chorda und Sympathikus je 1 mal gereizt				
10h 24′ bis 24′ 30″	30 (L. 1—2)	150	N. lingualis	0,07 ccm	—
10h 25′ bis 25′ 30″	30	150	Sympathikus	0,115 ccm	—
10h 38′ bis 38′ 30″	30 (L. 4)	150	N. lingualis	0,210 ccm	Nachwirkung sehr deutlich.
10h 41′ bis 41′ 30″	30 (L. 1—2)	150	Sympathikus	0,128 ccm	Nachwirkung sehr deutlich, während etwa 1 Minute starker Speichelfluß aus dem Munde.
10h 45′ bis 46′	—	—	—	—	Trachealkanüle zugehalten.
10h 46′	—	—	—	—	starke Dyspnoe, sehr deutliche Sekretion. Nachwirkung auch bedeutend, ungefähr 1 Tropfen.
10h 47′ bis 11h 23′	Präparation der Speicheldrüsen der anderen Seite (rechts)				—
11h 24′	—	—	—	—	0,02 g Pilokarpin intravenös. Sofort profuse Sekretion.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels	Bemerkungen
11h 26′	—	—	—	—	0,02 g Pilokarpin wieder injiziert, aber größtenteils in die Venenscheide eingespritzt.
11h 27′ 30″	—	—	—	langsame Sekretion	0,02 g Pilokarpin intravenös.
11h 31′ 30″	—	—	—	kein großer Effekt mehr	0,07 g Pilokarpin intravenös.

Dieser Versuch wurde mit Dr. Martin ausgeführt.

Die oben angeführten beiden Versuche betreffen zwei Fälle, die nicht lange, doch mit immer steigenden Atropindosen behandelt wurden und bei denen deutliche Sekretion auf Knebelreiz am 4. Tage nach Beginn der Injektionen, profuse Speichelabsonderung auf geringe äußere Reize in späterem Stadium auftrat. Bei beiden wurde die Chorda tympani 22 Stunden, bzw. 23 Stunden nach der letzten Injektion von 20 bzw. 30 mg Atropin faradisch gut erregbar gefunden, welches beweist, daß dieser Nerv nach dieser Zeit schon von der Wirkung des Giftes befreit war. Es ist daher zu vermuten, daß das Auftreten der profusen Speichelsekretion während der Atropinbehandlung ebenfalls durch von diesem Nerv geleitete Reize bedingt war, daß also dabei der Reiz von dem Speichelzentrum in der Medulla oblongata durch die Chorda tympani zur Drüse geleitet wurde; wie weit auch der Sympathikus daran teilnahm, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Im Versuch 1 ist die Sekretmenge nach Sympathikusreizung ergiebiger als die der vorangegangenen Chordareizung, was von Langley für die Katze schon unter normalen Verhältnissen festgestellt wurde. Bei Versuch 2 ergibt sich reichliche Sekretion durch Pilokrapin.

Versuch 3 (Protokoll Nr. 7, »Vitznauer Kater«).

Ein älterer Kater von 3600 g Gewicht, bekommt während 9 Tagen jeden Morgen 10—20 mg Atropin. sulfur. »Roche« subkutan, die gesamte Menge = 122 mg (29. VIII. bis 6. IX. 1916). Schon am 3. Injektionstag, wo die Pupillen bereits maximal weit sind und keine Reaktion auf Licht mehr zeigen, wird eine starke Speichelabsonderung auf eine kurze Knebelreizung hin beobachtet; am folgenden Tag trat eine noch heftigere Sekretion beim Transport des Tieres im Korbe aus dem Käfig auf, welche auf bloßes Streicheln am Kopfe und Kieferrande noch zunimmt. Der Speichel ist anfangs dünnflüssig, klar, tropft unaufhörlich aus dem Maule; später wird

er zähe, schleimig und hängt in, dicken Glasstäben ähnlich, auf beiden Seiten des Maules herab; nach einigen Minuten nimmt die Speichelsekretion allmählich ab, und auf Injektion von 10—20 mg Atropin werden alle Schleimhäute der Mundhöhle und der Nase in kurzer Zeit ganz trocken.

Außer dem Verhalten der Pupillen wurde auch die Herzaktion vor und nach jeder Injektion auf dem Kymographion registriert. Es trat nach der Injektion stets eine starke Beschleunigung der Herzaktion auf; es stieg zum Beispiel der Puls von 188 Schlägen auf 287 in der Minute. Dieser Zustand dauerte bis zum Experiment an. Das Allgemeinbefinden des Tieres war stark alteriert, es traten Apathie, Appetitlosigkeit, Mattigkeit, allgemeine Schwäche und damit zusammen eine rasche Abmagerung ein. Das Körpergewicht betrug am letzten Tage 2850 g.

Experiment: am 10. Tage der Atropinbehandlung, 7. IX. 1916 (etwa 25 Stunden nach der letzten Injektion von 10 mg Atropin). Beginn der Operation 10^h 5′, Ende 11^h 30′. Es wurde je eine kleine Glaskanüle in den Duct. parotideus und in den Duct. submaxillaris eingebunden; beim Einführen in den Duct. submaxillaris drang eine ganz geringe Menge wasserklaren Speichels in die Kanüle ein, die Kanüle im Duct. parotideus blieb leer.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels im Speichelrohr in Teilstrichen 1)	Bemerkungen
11^h 44′	—	—	—	steigt langsam in Submaxillariskanüle	Narkose unterbrochen.
11^h 45′	—	—	—	—	Tier unruhig, Narkose wieder vertieft.
11^h 47′ bis 50′	—	—	—	spontane Sekretion sistiert	—
11^h 53′	—	—	—	—	N. sympathicus abgebunden und durchschnitten.
11^h 54′ 10″ bis 54′ 40″	30 (L. 10)	130	Sympathikus	1	Nachwirkung. Kein Effekt an der Parotiskanüle.
11^h 57′ 40″ bis 57′ 59″	—	—	—	—	Chorda abgebunden und durchgeschnitten, dabei deutliches Steigen bemerkt.
11^h 59′ 34″ bis 12^h 4′	30	130	Chorda	—	—

1) 1 Teilstrich = $^1/_{100}$ ccm.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels im Speichelrohr in Teilstrichen	Bemerkungen
12h 4′ bis 6′	—	—	—	—	Nachwirkung deutlich. Narkose unterbrochen für 1 Minute. Spontane Sekretion aufgehört, innerhalb 3 Minuten keine meßbare Absonderung aufgetreten.
12h 8′ bis 8′ 30″	30	130	Sympathikus	—	—
12h 8′ 32″ bis 10′ 2″	—	—	—	$1^1/_2$	starke Nachwirkung.
12h 10′ 30″ bis 12h 11′	30 (L. 4)	130	Sympathikus	1	leichte Nachwirkung.
12h 11′ 27″ bis 11′ 57″	30 (L. 8)	130	Chorda	2	—
12h 12′	—	—	—	$1^3/_5$	starke Nachwirkung. Während dieser letzten Reizung ist der Speichel in der Parotiskanüle deutlich gestiegen, aber unmeßbar, etwa $^1/_{25}$ ccm.
12h 13′	—	—	—	2	—
12h 16′ 25″ bis 16′ 55″	30 (L. 5)	115	Chorda	$1^1/_2$	—
12h 17′ 25″	—	—	—	etwa 2	Nachwirkung.
12h 17′ 25″ bis 17′ 55″	30 (L. 3)	115	Sympathikus	6 $1^1/_2$	während der Reizung ist der Speichel in der Parotiskanüle auch deutlich gestiegen, aber nicht meßbar.

Weiter bis 12h 34′ 40″ 3mal Sympathikus, 1mal Chorda mit Erfolg gereizt. Es tropfte während des ganzen Versuches etwas Speichel aus dem Munde auf den Tisch. Während des ganzen Versuchs wurde leichte Chloroformnarkose unterhalten. Bei diesem Versuch wurde eine geringe, langsame spontane Sekretion der Gl. submaxillaris konstatiert, und die Chorda tympani war gut erregbar; ein besonders starker Effekt bei der Reizung derselben wurde beobachtet, nachdem der N. sympathicus kurz vorher gereizt worden ist. Durch die Reizung des Sympathikus wurde die Sekretion der Submaxillaris auch stark befördert. Eine Absonderung aus der Parotis war, wenn auch sehr gering, doch sicher vorhanden.

Versuch 4 (Protokoll Nr. 8, »rotweiße Katze«).

Sehr junges Kätzchen von 1650 g Gewicht, erhält 10 Tage lang (5. IX.—14. IX.) jeden Tag 5 mg Atropin. sulfur. »Roche«; ausnahmsweise wurde einmal die Dosis um 2 mg erhöht. Totale Dosis = 52 mg. Auf Knebelreizung trat schon am 2. Tage eine sehr starke Absonderung von leicht getrübtem, dickflüssigem, schaumigem Speichel auf; am folgenden Tage war der Nasenspiegel sehr feucht, das Maul voll Speichel; kurzes Streicheln am Kinnrande ruft bald eine starke Absonderung eines klaren, dünnflüssigen Speichels hervor, der kontinuierlich heraustropft, und dessen Absonderung nach Reizung mit Knebel etwa 10 Minuten lang andauert. Vom 4. Tage ab wird sehr starker Speichelfluß auf bloße Berührung oder Heben des Tieres aus dem Korbe beobachtet. In diesem Zustand wird die Katze am 11. Tage zum Experiment verwandt. Trotz der kleinen Dosis und der kurzen Dauer der Behandlung zeigte das Tier schon starke Schwäche und rasche Abmagerung (1285 g) mit allen übrigen allgemeinen Symptomen.

Experiment: 15. IX. 1916 (etwa 23 Stunden nach der letzten Injektion von 5 mg Atropin) Körpergewicht 1285 g. Die anfängliche und leichte Chloroformnarkose wird wie gewohnt durch die mit Alkohol-Äther-Chloroformmischung ersetzt. Beginn der Operation 8^h 50′, Ende 9^h 48′.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels in Teilstrichen	Bemerkungen
9^h 40′ bis 48′	—	—	—	—	je eine Kanüle in Duct. parotideus und submaxillaris eingebunden. Keine spontane Sekretion zu beobachten.
10^h 6′	—	—	—	—	Sympathikus abgebunden und durchgeschnitten.
	inzwischen Chorda und Sympathikus einige Male probeweise gereizt				
10^h 22′	—	—	—	—	Chorda beim Abgang vor N. lingualis abgebunden und durchgeschnitten.
10^h 24′ 45″ bis 25′ 5″	20 (L. 2)	130	Chorda	5½	—
10^h 25′ 10″	—	—	—	1	Nachwirkung zu Ende.
10^h 25′ 37″ bis 25′ 57″	20 (L. 3)	130	Sympathikus	4½	—
10^h 26′ 10″	—	—	—	1½	Nachwirkung zu Ende.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels in Teilstrichen	Bemerkungen
10h 28′ 42″ bis 29′ 2″	20	—	—	—	rechte Carotis abgeklemmt. Narkose etwas vertieft, da Katze unruhig.
10h 31′ 30″	—	—	—	etwa 1	in Submaxillariskanüle Speichel seit letzter Sympathikusreizung gestiegen. In der Parotiskanüle ganz langsames Steigen zu sehen. Beginn des Steigens nicht beobachtet; Speichelmenge aber sehr gering.
10h 35′ 35″ bis 35′ 55″	20 (L. 2)	120	Chorda	9	Narkose vertieft.
10h 36′ 55″	—	—	—	2	Nachwirkung zu Ende.
10h 37′ 10″ bis 37′ 30″	20 (L. 4)	120	Sympathikus	4,5	—
10h 38′ 25″	—	—	—	2	Nachwirkung zu Ende.
10h 38′ 50″ bis 39′ 15″	25	120	—	—	rechte Carotis abgeklemmt.
10h 49′	—	—	—	—	in der Parotiskanüle etwa 1 mm Speichel gestiegen; in Submaxillariskanüle ist die spontane Sekretion ganz gering.
10h 49′ 40″ bis 10h 50′	20 (L. 4)	115	Chorda	8,5	—
10h 50′ 45″	—	—	—	2,5	Nachwirkung zu Ende.
10h 50′ 45″ bis 51′ 5″	20 (L. 4)	115	Sympathikus	6	—
10h 52′ 15″	—	—	—	2	Nachwirkung zu Ende.
10h 54′	—	—	—	—	Narkose noch etwas vertieft.
10h 54′ 30″ bis 54′ 55″	30	—	—	—	Carotis abgeklemmt.

usw. Sympathikus im ganzen 10 mal gereizt mit nach und nach steigender Reizstärke (R.-A. 140—70 mm), einzelne Reizung 20—30 Sekunden lang. Summe der Reizungen = 4 Minuten 8 Sekunden.

Chorda tympani 8 mal mit R.-A. 140—90 mm, einzelne Reizung von 20 Sekunden Dauer, Gesamtdauer der Reizung = 2 Minuten 30 Sekunden. Rechte Carotis 10 mal 20—40 Sekunden lang = in Summa 4 Minuten 45 Sekunden, mit Klemme abgeklemmt, um auf der nicht gereizten Seite mikroskopisch einen etwaigen Einfluß der Zirkulationsstörung auf die Drüse festzustellen.

Wie bei Versuch 3 war auch bei dieser Katze, welche mit nur kleinen Atropindosen behandelt wurde und einen sehr starken Speichelfluß gezeigt hatte, die Chorda tympani so gut wie normal erregbar. Es wurden stets größere Mengen Speichels bei jeder einzelnen Reizung der Chorda abgesondert als bei Reizung des Sympathikus bei gleichem Rollenabstand und gleicher Zeitdauer der Reizung.

Versuch 5 (Protokoll Nr. 3, »Schwarze Katze«).

Das junge Tier, Körpergewicht 1580 g, wird 39 Tage mit Atropin. sulfur. »Merck« behandelt, in Dosen von 5 mg allmählich steigend bis 125 mg pro die. Die gesamte Menge betrug 2015 mg. 4 Tage nach der ersten Injektion läßt sich eine bedeutend vermehrte Ausscheidung von Speichel auf Kinnbackenreflex sowie auf Knebelreizung feststellen, die am 8.—9. Tage noch erhöht ist; vom 13. Tage ab wird dieselbe immer stärker, und vom 20. Tage ab erreicht dieselbe ihren Höhepunkt, indem die profuse Speichelsekretion sich jetzt auf bloßes Aufassen des Tieres zeigt; dieser Zustand dauert bis zum Versuchstage fort. Dabei zeigte das Tier in den letzten Versuchstagen deutliche Zeichen von Mattigkeit und Abmagerung. Die am 40. Tage (letzter Versuchstag) konstatierte Zunahme des Körpergewichts um 170 g gegen das Anfangsgewicht steht damit nicht in Widerspruch, da das junge Tier innerhalb dieser Frist erheblich gewachsen war.

Experiment: 12. VIII. 1916, Gewicht 1750 g. Zur Narkose wurden zuerst 2 ccm (50%ige) Urethanlösung gegeben, dann das Tier in Chloroformnarkose aufgebunden; während des Versuchs wurde Äther-Chloroformmischung verwendet. Beginn der Operation: $8^h\,30'$, Ende $9^h\,23'$. Am Tage vor dem Speichelversuch wurde dem Tier kein Atropin mehr verabreicht, die letzte Injektion wurde etwa 46 Stunden vor dem Versuch gegeben.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels in Teilstrichen	Bemerkungen
$9^h\,23'$	—	—	—	—	nachdem sich das Tier von dem im Anfange der Narkose eingetretenen Kollaps durch künstliche Atmung erholt hatte, wird der N. lingualis oberhalb des Abgangs der Chorda tympani abgebunden und durchgeschnitten.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels in Teilstrichen	Bemerkungen
9h 25′ bis 25′ 30″	30	150	Chorda	kein Erfolg	R.-A. 150 mm, eben spürbar auf der Zunge.
9h 26′ 30″ bis 9h 27′	30	140	Chorda	kein Erfolg	R.-A. 140 mm, starkes Kribbeln auf der Zunge.
9h 28′ 30″ bis 9h 29′	30	120	Chorda	kein Erfolg	—
9h 32′ 30″ bis 9h 33′	30	100	Chorda	kein Erfolg	—
9h 33′ 30″	—	—	—	—	Narkose (Alkohol-Äther-Chloroformmischung) wieder eingeleitet.
9h 38′	—	—	—	keine spontane Sekretion zu beobachten	Sympathikus freigelegt, abgebunden und durchgeschnitten.
9h 40′ bis 40′ 30″	30	80	Chorda	kein Erfolg	R.-A. 80 mm, schmerzhaft auf der Zunge.
9h 41′ bis 41′ 30″	30	150	Sympathikus (peripheres Ende)	kein Effekt	—
9h 43′ bis 43′ 34″	34	140	—	kein Effekt während der Reizung. Doch nach Einstellen derselben steigt der Speichel ganz langsam (deutliche Nachwirkung)	—
9h 45′	—	—	—	—	leichte Narkose eingeleitet.
9h 46′ bis 46′ 30″	30	140	Sympathikus	kein Erfolg	—
9h 47′ 30″ bis 9h 48′	30	130	Sympathikus	kein Effekt während der Reizung	—
9h 48′ 15″	—	—	—	ganz langsames, sehr geringes Steigen	Nachwirkung.
9h 49′	—	—	—	—	Narkose unterbrochen.
9h 51′ bis 51′ 30″	30	120	Sympathikus	kein Effekt	—

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels in Teilstrichen	Bemerkungen
9h 55′ bis 55′ 58″	—	—	Sympathikus	kein Effekt	zweimal gereizt in 30 Sek. (R.-A. 100 bis 110 mm).
9h 59′ 30″ bis 10h	30	80	Chorda	kein Effekt	—
10h 2′ bis 2′ 30″	30	80	Sympathikus	deutlicher, wenn auch ganz langsamer Effekt	Speichel steht bis hinter Verbindungsschlauch.
	Sympathikus noch zweimal ohne Erfolg gereizt				
10h 18′ bis 18′ 30″	30	150	Sympathikus	6	diesmal wird Sympathikus 1 cm oralwärts vom Stumpfende gereizt. Wirkung und Nachwirkung deutlich.
10h 20′ 30″ bis 10h 21′	30	150	Sympathikus	4 15	Nachwirkung.
10h 22′ 30″ bis 10h 23′	30	150	Chorda[1] tympani	kein Erfolg	—
10h 23′ 30″ bis 10h 24′	30	100	Sympathikus	10 2	Nachwirkung. Speichel eher dünnflüssig.
10h 24′	—	—	—	—	rechtseitige (nicht gereizte) Gl. submax. und retroling. präpariert, Stückchen in verschiedene Fixationsflüssigkeiten eingelegt.
11h	—	—	—	—	1 ccm 35%ige Pilokarpinlösung subkutan injiziert.
11h 15″	—	—	—	Speichel steigt, sehr rasch	—
11h 2′ 30″	—	—	—	Speichel steigt, aber nicht sehr rasch, sondern allmählich	1 ccm 35%ige Pilokarpinlösung wieder injiziert.

1) Der R.-A. wurde versehentlich auf 150 mm belassen, anstatt ihn etwa auf 80 oder 70 mm zu bringen; doch ist kaum anzunehmen, daß die Chorda, welche 25 Minuten vorher auf R.-A. 80 mm gar keinen Effekt gab, jetzt etwa erregbar gewesen wäre.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels in Teilstrichen	Bemerkungen
11h 10′	—	—	—	Speichel steigt noch immer langsam und kontinuierlich	—
11h 11′	—	—	—	7,7	—
11h 25′	—	—	—	—	das Tier durch Herzstich getötet.

Man sieht aus dem Versuch, daß bei dieser über 5 Wochen lang mit großen Dosen Atropin immunisierten Katze die Chorda tympani unerregbar, der Sympathikus dagegen noch reizbar ist. Daß ein Effekt der Sympathikusreizung anfangs nicht vorhanden war, muß einer Beschädigung des Nerven durch die Ligatur zugeschrieben werden, da die Reizung an einer etwas weiter von der Ligatur entfernten Stelle guten Erfolg hat. Für die Unerregbarkeit der Chorda tympani ist wohl als nächstliegende Ursache die Atropinwirkung anzunehmen; daß der Sympathikus noch ebenso leicht erregbar ist, wie sonst unter gleichen Verhältnissen (Narkose usw.), ist an und für sich nicht auffallend, insofern ja auch bei einem normalen Tier (Hund oder Katze) eine die Chorda vollständig lähmende Atropindosis den Sympathikus noch erregbar läßt. Von besonderem Interesse aber ist die hier konstatierte Tatsache, daß auch bei längerer Applikation größerer Dosen des Giftes ein Zustand eintritt, wo die Chorda ihre Reizbarkeit verloren hat, während der Sympathikus so gut wie normal erregbar ist. Man wird wohl kaum fehlgehen in der Annahme, daß dieser Zustand der beiden Anteile der autonomen Drüseninnervation auch schon vor dem Schlußexperiment, zum wenigsten während der letzten vorhergehenden Tage, bestanden hat, daß also für die profuse Sekretion, welche schon auf die geringsten äußeren Reize hin einsetzte, der efferente Weg dieser Reflexe durch den Sympathikus repräsentiert war, wie Metzner (53) vermutete. Doch ist die Möglichkeit einer peripheren Wirkung nicht ganz auszuschließen. Anschließend an diesen Fall von Unerregbarkeit der Chorda möchte ich noch einen Versuch aus einem früheren Protokoll von Herrn Prof. Metzner erwähnen.

Trächtige Katze (Protokoll XVIa, Nr. 3).

Körpergewicht 3300 g. Dem Tier wird vom 23. VI. 1910 ab Atropin. sulfur. »Merck« injiziert, zuerst 5 mg, dann allmählich steigend bis zur Tagesdosis von 80 mg. Totale Menge = 615 mg in 22 Tagen. Am 5. Tage wird starke Salivation beobachtet, welche auf bloße Eröffnung des Mundes auftritt, durch Kratzen am Mundwinkel noch heftiger wurde und auf Knebelreizung immer reichlicher sich zeigte.

Später (7. VII. 1910) trat die typische, abundante Sekretion auf bei bloßem Anfassen der Katze; seit der letzten Injektion von Atropin. sulfur. (Dosis 20 mg) war eine Zeit von etwa 14 Stunden verstrichen. Dieselbe profuse Sekretion wurde direkt vor dem Experiment noch beobachtet; es lautet im Protokollbuch: Katze wird vom Diener in den Korb gesetzt und wie gewöhnlich heraufgetragen. Diese einfache Manipulation ruft profuse Speichelabsonderung hervor, wie sie in den letzten Tagen immer aufgetreten. Noch $^1/_2$ Stunde nach dem Transport hängen der Katze zähe klare Schleimfäden von beiden Mundwinkeln herab, auch der Boden des Korbes ist von Schleimfäden ganz überzogen usw.

Experiment (14 Stunden nach der letzten Atropininjektion von 20 mg): Gewicht 2500 g. 15. VII. 1910, in reiner Chloroformnarkose. Beginn der Operation etwa 8^h, Ende 9^h 30′. Am Ende der Operation plötzlicher Kollaps des Tieres; künstliche Atmung bringt bald Erholung, so daß mit den Reizungen begonnen werden kann. Die künstliche Atmung war etwa 7 Minuten lang ausgeführt worden; nach Aufhören floß reichlich Speichel aus der Kanüle ab, der leicht getrübt und opalisierend ist (dyspnoische Reizung der Drüse).

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels im Speichelrohr	Bemerkungen
9^h 37′ 50″ bis 38′ 15″	25	130	Chorda	kein Effekt	—
9^h 42′ 30″ bis 42′ 45″	15	100	Chorda	kein Effekt	—
9^h 43′ 12″ bis 43′ 36″	24	100	Chorda	kein Effekt	—
9^h 50′	—	—	—	—	Beginn der Präparation des Vagosympathikus.
9^h 54′	—	—	—	—	Vagus angeschlungen mit gelbem Faden.
9^h 55′	—	—	—	—	Sympathikus mit rotem Faden angeschlungen.
9^h 55′ 25″ bis 55′ 30″	5 (L. etwa 2)	130	Sympathikus	erfolgreich	Nachwirkung deutlich.
9^h 58′ 50″ bis 58′ 59″	9 (L. 1—2)	100	N. lingualis	kein Effekt	am undurchschnittenen N. lingualis.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels im Speichelrohr	Bemerkungen
9^h 59′ 30″	—	120	Sympathikus	erfolgreich	Nachwirkung dauerte 5—6 Sekunden.
	bis 10^h 30′ Präparation der V. facialis dextra, Einbinden einer Kanüle darin, Präparation des rechten Vagus ausgeführt				
10^h 30′	—	—	—	—	linker N. lingualis ziemlich weit zentralwärts vom Abgange der Chorda abgebunden und durchgeschnitten, keine Sekretion durch diese Manipulation.
10^h 37′	—	—	—	—	linker Sympathikus durchgeschnitten.
10^h 38′ 22″ bis 38′ 32″	10	130	Sympathikus	kein Effekt	—
10^h 40′ 20″ bis 40′ 30″	10	100	Sympathikus	deutlicher Effekt	Nachwirkung dauert etwa 25 Sekunden.
10^h 40′ 55″	—	—	—	—	Nachwirkung zu Ende.
10^h 42′ 37″ bis 42′ 50″	13	125	Sympathikus	kein Effekt	—
10^h 43′ 25″ bis 43′ 40″	15 (L. 3)	120	Sympathikus	deutlicher Effekt	Nachwirkung dauert etwa 3 Sekunden.
10^h 45′ 26″ bis 45′ 36″	10 (L. 3—4)	110	Sympathikus	geringer Effekt	da die Verbindung der Kanüle nicht fest ist, ist diese Beobachtung nicht einwandfrei.
10^h 50′ 44″ bis 51′ 14″	30 (L. 4)	100	Sympathikus	deutlicher Effekt	Nachwirkung deutlich, dauert 28 Sekunden.
10^h 55′ 45″ bis 55′ 55″	10	80	Chorda	kein Effekt	—
	es wird bis 11^h 40′ graphische Registrierung des Herzstoßes eingeschaltet, mit faradischen Prüfungen des Herzvagus. Während dieses Zeitraumes ist die Erregbarkeit des Sympathikus erloschen				
11^h 41′ bis 41′ 20″ (?)	20 (?)	80	N. lingualis	kein Effekt	—
11^h 43′ bis 43′ 18″	18	80	Duct. submaxillaris	kein Effekt	—
11^h 44′ bis 44′ 15″	15	40	Sympathikus	kein Effekt	—
	nachher wiederholte erfolglose Reizungen des Sympathikus				

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels im Speichelrohr	Bemerkungen
12h 5′ 10″ bis 5′ 30″	—	—	—	nach 30 Sekunden deutliche und anhaltende Sekretion	1 ccm 1%ige Pilokarpinlösung in Vena facialis eingespritzt (etwas verloren gegangen).
12h 7′ 21″	—	—	—	—	2 ccm 1%ige Atropinlösung subkutan.
12h 7′ 33″	—	—	—	Sekretion sistiert	—

Gleichwie in meinem Falle wird auch hier die Chorda tympani bzw. der N. lingualis faradisch vollständig unerregbar gefunden, während der Sympathikus wirksam ist. Die Unerregbarkeit des Sympathikus, welche beim Versuch im späteren Stadium selbst bei Anwendung des starken faradischen Stromes (R.-A. 40—30 mm) sich ergab, läßt sich durch Beschädigung der Nervenfasern durch die mehrmals nacheinander erfolgte Reizung sowie die fast einstündige Unterbrechung (Herzstoßschreibung) unschwer erklären.

Nun gehe ich zur Wirkung des Pilokarpin über, welches trotz der Lähmung der Chorda tympani durch Atropin starke Sekretion erzeugt.

Langley (42) hat an einer Katze, bei welcher die Chorda tympani 42 Tage nach ihrer Durchschneidung ganz unerregbar war, deutliche Sekretion der Submaxillardrüse nach Pilokarpininjektion erhalten, und erklärte das dadurch, daß das lokale Zentrum der Submaxillaris trotz der vollständigen Degeneration der Chorda tympani noch lange unverändert bleibt, so daß das Pilokarpin auf dieses noch einwirken kann. Beim Vergleich des oben angeführten Falles mit dem von Langley könnte man annehmen, daß der gleiche Zustand bei beiden bestanden habe.

Beim vorigen Falle wurde eine deutliche Sekretion durch Pilokarpin angeregt, welche durch eine nachfolgende Atropininjektion bald gehemmt wurde. Wir wissen, daß Atropin nicht auf den Nervenstamm (präganglionäre und postganglionäre Fasern) der Chorda tympani wirkt, sondern nur die Endigung derselben in der Drüse lähmt (Langley 40). Andererseits ist festgestellt, daß die Sekretion der Gl. submaxillaris infolge der Hemmung durch eine gerade hinreichende Menge von Atropin wieder durch Pilokarpin erregt wird und durch erneute Zufuhr von Atropin wiederum gehemmt werden

kann (Langley 45, 48). Es besteht also ein Antagonismus mit starkem Übergewicht der Affinität des Atropins zu den autonomen Nervenenden gegenüber der gleichen Affinität des Pilokarpins. Da nach Angaben der Autoren, z. B. Langley (46), Pilokarpin auf die Nervenendigungen des Sympathikus nicht wirkt, so müßte man in unseren Fällen die durch Pilokarpin erzeugte Sekretion wie folgt erklären: die Nervenendigungen der Chorda sind noch so weit durch Atropin gelähmt, daß sie faradisch unerregbar waren, eine große Dosis Pilokarpin (0,01 g auf 3 kg Körpergewicht) jedoch erregt sie und bringt starke Sekretion hervor, die nun durch eine sehr hohe Dosis Atropin, 0,02 g (3 kg), wieder aufgehoben wird.

Versuch 6 (Protokoll Nr. 2, »schwarzweiße Katze«).

Dieser Katze von 2570 g Gewicht wurde zuerst in 15 Tagen eine Gesamtmenge von 285 mg Atropin. sulfur. »Merck« injiziert, dann wurde die Behandlung 34 Tage lang ausgesetzt, in den folgenden 112 Tagen wurden sodann 7460 mg Atropin. sulfur. »Roche« verabreicht. Aus nachstehender Tabelle (S. 33—36) ergibt sich das Verhalten der Speichelsekretion auf die verschiedenen Reize hin und die injizierten Dosen Atropin usw. In bezug auf Speichelabsonderung und Injektionsweise läßt sich der ganze Verlauf in zwei Stadien teilen. Das erste Stadium geht bis zum 79. Tage; in diesem zeigte das Tier schon vom 2. Tage ab im allgemeinen sehr starke Absonderung von Speichel, einzelne wenige Tage ausgenommen. Während dieser Zeit bekam das Tier sehr große Dosen Atropin, zuletzt betrug die Tagesdosis 150 mg. Wie aus der Tabelle ersichtlich, fiel die Sekretion viel stärker aus, wenn ein injektionsfreier Tag eingeschaltet wurde, wie z. B. am 36., 43., 50., 57., 64. Tage, wo stets profuse Absonderung auftrat.

Es muß daher angenommen werden, daß die weniger ergiebige Speichelabsonderung durch die zu großen Dosen Atropin bedingt ist. Nach dem 79. Tage der Behandlung wurde eine 5 tägige Pause gemacht, dann wurde mit der Einspritzung von kleineren Dosen Atropin wieder begonnen und damit das zweite Stadium der Behandlung eröffnet. In diesem Zeitraum trat die profuse Salivation nur nach einem injektionsfreien Tage auf, und zwar ausnahmsweise, aber auch noch so profus, wie sie im ersten Stadium fast täglich gesehen wurde.

Das Experiment wurde über 48 Stunden nach der letzten Injektion von 100 mg Atropin vorgenommen. Beginn der Operation: 1^h 13′ 12. XII. 1916. Ende 1^h 45′. Anfangs Chloroform, dann Alkohol-Äther-Chloroformnarkose mittels Trachealkanüle. Die Freilegung des N. lingualis bzw. der Chorda tympani und des N. sympathicus am Halse wird wie gewöhnlich ausgeführt.

Es wurden im ganzen 16 Reizungen des Sympathikus von einer Gesamtdauer von 2 Minuten 24 Sekunden ausgeführt. Die Dauer der einzelnen Reizung 20, 5 und 4 Sekunden, R.-A. 150—115 mm.

Die Chorda tympani wurde 20 mal gereizt. Gesamtdauer 4 Minuten 39 Sekunden; jede einzelne Reizung dauerte 20 Minuten 5 Sekunden. R.-A. 150—105 mm.

A. Tabelle.

Kalender-tag	Laufender Injektions-tag	Atropin. sulfur. in mg	Körper-gewicht in g	Kinn-backen-reflex	Kiefer-sperr-reflex (Knebel-reizung)	Anfassungsreflex und andere Bemerkungen
21. VIII.	1.	5	2570	—	±	
22.	2.	5	2600	+	+++	
23.	3.	8	2600	+++	+++	
24.	4.	10	2500	—	+	
25.	5.	10	Θ	—	±	
26.	6.	15	2500	±	+++	
27.	7.	18	Θ	—	Θ	
28.	8.	20	Θ	—	+++	
29.	9.	26	2450	±	++	
30.	10.	26	2550	±	+++	
31.	11.	26	2550	+++	+++	Anfassungsreflex stark positiv.
1. IX.	12.	26	2420	++	+++	
2.	13.	20	2450	+++	+++	
3.	14.	16	Θ	Θ	Θ	
4.	15.	16	2450	Θ	+++	
5.	16.	20	2400	±	++	
6.	17.	20	2450	+	+	
7.	18.	20	Θ	±	+++	
8.	19.	26	2420	+++	+++	
9.	20.	26	2420	++	+++	
10.	21.	30	Θ	Θ	Θ	
11.	22.	34	2500	—	±	
12.	23.	36	2350	—	±	
13.	24.	40	2470	+++	+++	
14.	25.	40	2580	±	+++	
15.	26.	40	2350	—	±	
16.	27.	44	2550	+	++	
17.	28.	Θ	Θ	Θ	Θ	
18.	29.	44	2800	+++	+++	
19.	30.	44	2480	+++	+++	
20.	31.	40	2800	±	+++	
21.	32.	20	Θ	—	—	
22.	33.	20	2850	—	+++	

— Bedeutet keine Vermehrung der Feuchtigkeit der Mundschleimhaut oder Schleimhaut trocken.
Θ Keine Untersuchung bzw. keine Injektion.
± Deutlich vermehrt.
+ Stark vermehrt.
++ Ziemlich starke Absonderung von Speichel.
+++ Sehr starke Absonderung (Speichel tropft heftig).

Kalender-tag	Laufender Injektions-tag	Atropin. sulfur. in mg	Körper-gewicht in g	Kinn-backen-reflex	Kiefer-sperr-reflex (Knebel-reizung)	Anfassungsreflex und andere Bemerkungen
23. IX.	34.	26	2820	—	+++	
24.	35.	θ	θ	θ	θ	
25.	36.	40	2620	+++	+++	
26.	37.	40	2450	+++	+++	
27.	38.	45	2450	±	+++	
28.	39.	45	2370	±	++	
29.	40.	54	2400	—	+++	
30.	41.	54	2400	±	+++	
1. X.	42.	θ	θ	θ	θ	
2.	43.	48	2380	+++	+++	
3.	44.	57	2220	++	+++	
4.	45.	60	2370	+	+++	
5.	46.	66	θ	+	+++	
6.	47.	69	2470	+	+++	
7.	48.	75	2270	±	+++	
8.	49.	36	θ	θ	+++	
9.	50.	84	2400	+++	+++	Anfassungsreflex positiv.
10.	51.	90	2300	—	++	
11.	52.	96	2430	+	+++	
12.	53.	99	2350	±	+++	
13.	54.	102	2600	±	++	
14.	55.	108	2550	—	+++	
15.	56.	θ	θ	θ	θ	
16.	57.	105	2550	+++	+++	Anfassungsreflex positiv.
17.	58.	112	2550	—	±	
18.	59.	112	2300	±	++	
19.	60.	112	2500	±	+++	
20.	61.	116	2150	—	±	
21.	62.	80	2300	—	±	
22.	63.	θ	θ	θ	θ	
23.	64.	θ	2350	+++	+++	
24.	65.	116	θ	++	+++	
25.	66.	120	θ	±	++	
26.	67.	124	2610	±	++	
27.	68.	125	2770	±	++	
28.	69.	130	2540	+	+++	
29.	70.	100	θ	—	±	
30.	71.	135	2700	+++	+++	Anfassungsreflex positiv.
31.	72.	150	2580	±	+++	
1. XI.	73.	150	θ	±	+++	Anfassungsreflex positiv. Einige Tropfen auf Knebelreizung.

Kalender-tag	Laufender Injektions-tag	Atropin. sulfur. in mg	Körper-gewicht in g	Kinn-backen-reflex	Kiefer-sperr-reflex (Knebel-reizung)	Anfassungsreflex und andere Bemerkungen
2. XI.	74.	150	2540	—	±	
3.	75.	150	2350	—	±	
4.	76.	160	2340	—	±	
5.	77.	θ	θ	θ	θ	
6.	78.	150	2650	+++	+++	Anfassungsreflex positiv.
7.	79.	150	2570	±	++	
8.	80.	θ	2770	±	++	
9.	81.	θ	2620	+++	+++	Anfassungsreflex positiv.
10.	82.	θ	θ	θ	θ	Blut auf Entgiftungskraft untersucht.
11.	83.	θ	θ	θ	θ	
12.	84.	θ	θ	θ	θ	
13.	85.	50	2270	—	±	
14.	86.	60	2450	—	±	
15.	87.	65	2290	—	±	Auf Weinsäurelösung geprüft, positiv.
16.	88.	70	2210	—	±	
17.	89.	80	2110	—	±	
18.	90.	85	2280	—	—	
19.	91.	85	θ	—	+	
20.	92.	85	2270	—	±	
21.	93.	90	2420	—	±	
22.	94.	90	2430	—	++	
23.	95.	95	2490	—	++	
24.	96.	101	2380	—	++	
25.	97.	105	2250	—	++	
26.	98.	100	θ	—	±	
27.	99.	100	2230	—	±	
28.	100.	110	2470	—	±	
29.	101.	120	2550	—	±	Auf Weinsäurelösung ganz dünnflüssige profuse Sekretion.
30.	102.	170	2560	—	+++	
1. XII.	103.	160	2290	—	±	
2.	104.	90	2210	—	±	
3.	105.	θ	θ	θ	θ	
4.	106.	167	2330	+++	+++	Anfassungsreflex positiv. Auf Weinsäurelösung ganz dünnflüssige Sekretion mit folgendem schaumigen, dickflüssigen Schleim.

Kalendertag	Laufender Injektionstag	Atropin. sulfur. in mg	Körpergewicht in g	Kinnbackenreflex	Kiefersperrreflex (Knebelreizung)	Anfassungsreflex und andere Bemerkungen
5. XII.	107.	165	2300	—	±	Weinsäureprüfung wiederholt; ganz dünnflüssige Sekretion.
6.	108.	100	2150	—	±	
7.	109.	120	2150	—	+	
8.	110.	125	2400	—	±	
9.	111.	130	2470	—	±	
10.	112.	100	2360	—	±	
11.	113.	θ	2230	—	±	Weinsäureprüfung wiederholt; ganz dünnflüssiger Speichel, später mäßig zähe Schleimfäden.
12.	114.	θ	2130	+++	+++	Anfassungsreflex positiv. Weinsäureprüfung: ganz dünnflüssiger, später schaumiger Speichel.

B. Experiment.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels in Teilstrichen	Bemerkungen
	Von 1^h 50′ bis 2^h 27′ wiederholte Reizungen der Chorda tympani und des Sympathikus mit gutem Effekt				
2^h 28′ bis 28′ 20″	20 (L. 2)	150	Sympathikus	7	—
Bis 2^h 29′	—	—	—	15	Nachwirkung. Speichel vollständig krystallklar.
Bis 2^h 30′	—	—	—	22	Nachwirkung. Speichelrohr entleert (0,8 ccm).
2^h 32′	—	—	—	—	—
2^h 34′ bis 34′ 10″	10 (L. 3)	150	Chorda	4½	—

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels in Teilstrichen	Bemerkungen
Pause 2 Sek.	—	—	—	1	—
2h 34′ 12″ bis 34′ 27″	15 (L. 4)	150	Sympathikus	6 1/2	—
2h 34′ 27″ bis 2h 36′	—	—	—	7 1/2	Nachwirkung. Speichel tropft aus dem Maul.
Bis 2h 37′	—	—	—	20	—
Bis 2h 38′	—	—	—	22 1/2	Sympathikus abgebunden und abgeschnitten.
2h 40′ bis 40′ 10″	10 (L. 3)	150	Sympathikus	5	—
Pause 7 Sek.	—	—	—	1	Nachwirkung.
2h 40′ 17″ bis 40′ 32″	15 (L. 4)	—	Chorda	5	—
Bis 2h 41′ 30″	—	—	—	17	Nachwirkung.
Bis 2h 42′	—	—	—	22	Nachwirkung.
Bis 2h 43′	—	—	—	23 1/3	Nachwirkung.

Das vorstehende Protokoll zeigt, daß bei diesem 16 Wochen lang mit Atropin behandelten Tiere am Ende der Versuchsreihe (im Experiment) eine starke Sekretion der Submaxillardrüse sowohl auf Reizung der Chorda tympani, als auch bei Sympathikuserregung erfolgt. Dem akuten Schlußexperiment ging jedoch ein injektionsfreier Tag voraus, und am Schlußtage wurde auch nicht injiziert. Die Tabelle zeigt nun, daß im zweiten Stadium der Versuchsreihe im allgemeinen profuse Salivation nicht auftrat, solange das Tier die Injektion täglich bekam. Sobald ein injektionsfreier Tag eingeschaltet wurde, trat sie wieder stark hervor. Das anscheinende Verschwinden der gesteigerten Anspruchsfähigkeit des Speicheldrüsenmechanismus ist also nur eine Folge der Überschwemmung des Körpers mit dem Gifte. Die Immunisierung, die ja von Cloetta (12) als durch erhöhte Ausscheidungsfähigkeit nachgewiesen wurde, konnte mit so großen Dosen nicht Schritt halten.

Es muß noch hervorgehoben werden, daß die Beschaffenheit des Speichels im späteren Stadium eine ganz andere war als bei Beginn des Versuchs. Während früher dicker Schleim abgesondert wurde im Anschluß an das dünnflüssige Sekret, kam solcher in der späteren Zeit ganz wenig zum Vorschein; die Vermutung, es könnte sich um eine durch die Atropinbehandlung entstandene Atrophie der reinen Schleimdrüsen in der Mundhöhle handeln, wurde bei der mikroskopischen Untersuchung der Drüsen vollauf bestätigt.

Versuch 7 (Protokoll Nr. 9, »Hund Schnauzer«).

Hund von 1345 g Gewicht, erhält am 5. IX. 1916 20 mg Atropin. sulfur. »Roche« subkutan, — und weiter in steigenden Dosen —; am 2. Tage (6. IX. 1916) zeigt sich sehr abundante Speichelsekretion auf eine kurze Knebelreizung hin, welche 3—4 Minuten lang andauerte. Der Speichel ist anfangs sehr dünnflüssig, nachher aber hängen mehrere dicke Schleimfäden gleich 5—7 cm langen Glasstäben aus dem Mund. Am 7. Injektionstag, beim Transport des Tieres aus dem Keller in den Experimentiersaal, speichelt der Hund schon sehr stark; es tropft dünnflüssiger Speichel unaufhörlich auf den Boden und bildet daselbst einen kleinen See. Aus dem Maul hängen mehrere etwa 10 cm lange dicke Schleimfäden herab. Am 46. Injektionstage (20. X.) erreicht die tägliche Dosis die Höhe von 156 mg. Bis dahin tritt alltäglich bei der Prüfung die profuse Speichelabsonderung auf — entweder nur auf Knebelreizung oder auch schon auf bloßes Streicheln am Kinnrande. Da das allgemeine Befinden des Tieres aber zu wünschen übrig läßt, wird 2 Tage pausiert, am 50., 51. und 52. Tage wird wieder die Maximaldosis von 156 g pro die gegeben. Am Ende der Pause (50. Tag) war die Sekretion nur noch auf Knebelreizung stark, auf bloßes Streicheln trat keine Vermehrung hervor. Infolge starker Abmagerung des Hundes mußte vom 53. Tag ab die Atropinbehandlung auf 6 Tage ausgesetzt werden, das Tier wog nur noch 900,0 g und war ganz schwach, der Nasenspiegel war sehr trocken, ebenso die Mundhöhle. Auf starke Knebelreizung hin trat nur minimale Sekretion auf. Nachdem sich der allgemeine Zustand des Hundes bedeutend gebessert hat, auch ziemlich starke Absonderung des Speichels auf Knebelreizung hin wieder aufgetreten ist, wird am 59. Versuchstag mit den Injektionen wieder begonnen, und zwar wurden pro die 120 mg verabreicht in drei Dosen von je 40 mg morgens, mittags und abends; am Abend 5,40 Uhr nach der ersten Injektion ist das Tier nicht munter, sein Gang ist unsicher, und am folgenden Tag ist es ganz schwach und zeigt keine Sekretion auf Knebelreizung. Es werden infolgedessen wiederum 3 Tage lang die Injektionen ausgesetzt; am 64. Tage wurde dann wieder mit kleineren Tagesdosen (50 mg) begonnen und mit den Injektionen in steigenden Dosen bis zum 86. Tage fortgefahren, wo die tägliche Dosis 180 mg erreicht. In dieser Periode (vom 64.—86. Tage) zeigt sich keine merkliche Speichelabsonderung mehr; auf starke Knebelreizung nimmt die Feuchtigkeit des Maules nur wenig zu, sogar auf konzentrierte Weinsäurelösung (10%ig) tritt eine nur etwas bedeutendere, aber niemals die abundante Sekretion auf, wie früher — am Anfang der Behandlung. Das

Heraustropfen von Speichel aus dem Munde konnte nie mehr beobachtet werden. Das Allgemeinbefinden ist eher befriedigend, das Tier frißt ziemlich gut, ist munter, obwohl das Körpergewicht etwas geringer ist als am Anfang der Behandlung (1157 g).

Experiment: Vom 30. VI. 1916, Gewicht 1157 g, 19 Stunden nach der letzten Injektion von 80 mg Atropin sulfur. Der Hund hat über 24 Stunden gefastet. Beginn der Operation: 1^h 24′ p. m., Ende 2^h 10′. Narkose: Anfangs geringe Menge von reinem Chloroform, dann Alkohol-Äther-Chloroformmischung.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels in Teilstrichen	Bemerkungen
1^h 59′	—	—	—	—	Glaskanüle in den Duct. submaxillaris eingebunden.
2^h 1′	—	—	—	schon halbe Kanüle gefüllt	—
2^h 2′	—	—	—	Kanüle gefüllt	spontane Sekretion. Bedeutend!
2^h 9′	—	—	—	—	Speichelrohr an Kanüle angeschlossen.
2^h 11′ 12″	—	—	—	—	einige gtt. von 10%iger Weinsäurelösung auf die Zunge gespritzt.
2^h 11′ 30″	—	—	—	—	Hund schluckt.
2^h 12′	—	—	—	keine Wirkung	—
2^h 12′ 33″	—	—	—	kein Effekt im Speichelrohr	—
2^h 14′ 20″	—	—	—	—	einige gtt. von 10%iger Weinsäurelösung wieder auf die Zunge gespritzt.
2^h 15′ 50″	—	—	—	—	Hund 3mal geschluckt.
2^h 16′	—	—	—	kein Effekt	Narkose nicht tief.
2^h 21′ 45″ bis 22′ 15″	30 (L. 2)	155	Chorda tympani	35	erster Teil vom Speichel milchig getrübt, der Rest wasserklar.
Bis 2^h 25′	—	—	—	36	Nachwirkung fast zu Ende.
Bis 2^h 29′	—	—	—	1	Nachwirkung aber langsam.
2^h 32′ 45″ bis 33′ 15″	30 (L. 3)	155	Chorda tympani	etwa 48	—
Bis 2^h 36′	—	—	—	40 (reichlich)	Nachwirkung.
Bis 2^h 38′	—	—	—	8	langsam steigend.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels in Teilstrichen	Bemerkungen
2h 38′ bis 40′	—	—	—	½ (Nachwirkung)	Vagosympathikus freigelegt; am Vagus wird ein dünner Strang (1) angeschlungen, der sich leicht vom Vagusstamm isolieren ließ, mit gelbem Faden; ein 2. Strang, mehr grau, der sich schwerer vom N. X isolieren ließ, mit rotem Faden angeschlungen.
2h 45′ bis 45′ 30″	30	145	1. Strang	kein Effekt	—
2h 46′ bis 46′ 30″	30	145	2. Strang	kein Effekt	—
2h 48′ bis 48′ 30″	30	125	1. Strang	kein Effekt	—
2h 49′ bis 49′ 30″	30	125	2. Strang	kein Effekt	Atmung stark verlangsamt. Es wird am Vagus herzwärts eine Isolierung vorgenommen, die anscheinend den 1. und 2. Strang vereinigt, mit blauen Fäden angeschlungen.
2h 51′ bis 51′ 30″	30	125	1. und 2. Strang	kein Erfolg	Atmung tief und groß.
2h 54′ bis 54′ 30″	30	110	1. Strang	kein Erfolg	—
2h 55′ bis 55′ 30″	30	110	1. und 2. Strang	kein Erfolg	starker Einfluß auf Atmung.
2h 56′ bis 56′ 30″	30	90	1. Strang	kein Erfolg	—
3h 2′ bis 2′ 30″	30	90	1. und 2. Strang	kein Erfolg	wie oben Speichel im Speichelrohr entleert, betrug 1,6 ccm.
3h 6′ bis 6′ 10″	10 (L. 4)	155	Chorda tympani	10 13	Nachwirkung.
3h 6′ 23″ bis 6′ 43″	20	100	1. Strang	1½	—

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels in Teilstrichen	Bemerkungen
3h 9′	—	—	—	$1^1/_3$	Nachwirkung. Der erste Teil des Speichels ist wieder milchig getrübt.
3h 11′ bis 11′ 15″	15 (L. 3)	155	Chorda	30	—
Pause 15 Sek.	—	—	—	$17^1/_2$	Nachwirkung.
3h 11′ 30″ bis 11′ 50″	20	90	1. Strang	3	—
3h 13′	—	—	—	5	Nachwirkung. Die Säule des trüben Speichels nimmt in der Kanüle etwa 55 Teilstriche ein, dann noch 15 Teilstriche ganz leichte Trübung; der unterste Teil wasserklar. Entleerung des Speichelrohrs: 2,5 ccm im ganzen.
3h 18′ bis 18′ 15″	15 (L. 3)	155	Chorda	etwa 33	20 Teilstriche der Speichelsäule getrübt, nächste 15 Teilstriche ganz leichte Trübung, der Rest klar.
3h 20′	—	—	—	$21^1/_2$	Narkose wird vertieft, vorher starke Unruhe des Tieres, während der Unruhe Speichel gestiegen.
3h 21′	—	—	—	5	—
3h 23′	—	—	—	11	—
3h 25′	—	—	—	—	Speichelrohr entleert; 3 ccm im ganzen.
3h 27′ bis 27′ 15″	15 (L. 4)	155	Chorda	19	—
3h 28′	—	—	—	13	Nachwirkung. Erste 5 Teilstriche milchig getrübt, nächste 18 Teilstriche ganz leicht getrübt, der Rest klar.

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels in Teilstrichen	Bemerkungen
3h 29′	—	—	—	3	Nachwirkung, langsam aber kontinuierlich.
3h 30′	—	—	—	1 1/3	steigt noch langsam.
3h 33′	—	—	—	—	Steigen unmerklich geworden. Speichelrohr entleert; 3.3 ccm im ganzen. Narkose etwas vertieft.
3h 38′ bis 38′ 15″	15 (L. 2 1/2)	155	Chorda	24	—
Pause 15 Sek.	—	—	—	8	Nachwirkung.
3h 38′ 30″ bis 38′ 50″	20	80	1. Strang	2	—
Pause 30 Sek.	—	—	—	2	—
3h 39′ 20″ bis 39′ 35″	15 (L. 3)	155	Chorda	32	—
Pause 15 Sek.	—	—	—	11	—
3h 39′ 50″ bis 40′ 10″	20 (L. 10)	70	1. Strang	5	nach 10 Sekunden Latenz stärkeres Steigen.
Bis 3h 40′ 43″	—	—	—	19	der Speichel war ganz leicht getrübt, im Anfang die untere Hälfte wasserklar.
3h 46′	—	—	—	—	Speichel wird entleert: 4 ccm im ganzen.
3h 52′ bis 52′ 15″	15 (L. 5)	155	Chorda	18	—
Pause 15 Sek.	—	—	—	2	—
3h 52′ 30″ bis 52′ 50″	20	70	1. Strang	2 1	Nachwirkung.
3h 53′ 5″ bis 53′ 20″	15 (L. 3)	155	Chorda	26	—
3h 55′	—	—	—	13	die ersten 23 Teilstriche des Speichels getrübt, 5 Teilstriche leicht getrübt, der Rest von 9 Teilstrichen wasserklar.
3h 56′	—	—	—	5	—
3h 59′	—	—	—	—	Speichelrohr entleert (0,6 ccm).

Zeit	Dauer der Reizung in Sekunden	R.-A. in mm	Gereizte Nerven	Quantum des abgesonderten Speichels in Teilstrichen	Bemerkungen
4h 1′ bis 1′ 15″	15 (L. 4)	145	Chorda	24	bis zur Reizung schon 1 Teilstrich im Rohr gestiegen.
Pause 15 Sek.	—	—	—	13	—
4h 1′ 30″ bis 1′ 50″	20	60	1. Strang	7	—
Pause 15 Sek.	—	—	—	4	—
4h 2′ 5″ bis 2′ 15″	10 (L. 3)	145	Chorda	27	Trübung ist bis auf die letzten 20 Teilstriche, welche klar sind, mäßig stark.
4h 4′ 4″ bis	—	—	—	4	—
4′ 6″	—	—	—	4	Speichelrohr entleert (0,6 ccm).
4h 9′ bis 9′ 15″	15 (L. 3)	140	Chorda	32	—
Pause 15 Sek.	—	—	—	13	—
4h 9′ 30 bis 9′ 50″	20	60	1. Strang	2	—
Pause 15 Sek.	—	—	—	1	—
4h 10′ 5″ bis 10′ 20″	15 (L. 2½)	135	Chorda	31	—
Pause 20 Sek.	—	—	—	5	—
4h 10′ 40″ bis 4h 11′	20	50	1. Strang	3	—
Pause 15 Sek.	—	—	—	2	—
4h 11′ 15″ bis 11′ 30″	15 (L. 2½)	135	Chorda	24	Trübung der Speichelsäule, ganz minimal, aber diffus.
4h 13′ 30″	—	—	—	9	—
4h 15′	—	—	—	—	Speichelrohr entleert; Speichel insgesamt: 6,3 ccm.
Bis 5h 14′ 30″	—	—	—	—	vertiefte Narkose mit reinem Chloroform. Herausnehmen der Drüsen.
5h 35′	—	—	—	—	Hund ist tot.

Bei diesem Versuch, welcher 19 Stunden nach der letzten Injektion von 80 mg Atropin. sulfur. »Roche« begonnen wurde, ist die Chorda tympani faradisch so gut wie normal erregbar, wie es auch

bei dem vorigen Versuch der Fall war. Da in der letzten Zeit der Behandlung nur ganz geringe Sekretion auf forcierte Knebelreizung aufgetreten war, sogar nach Gaben starker Weinsäurelösung der Hund nicht profus speichelte, auch nach injektionsfreien Tagen keine heftige Speichelabsonderung sich zeigte, hatte ich angenommen, daß beim Hunde die Chorda tympani schon unerregbar geworden sei. Dies war nun nicht der Fall, die Chorda war ganz gut erregbar, während der Sympathikus ein etwas von der Norm abweichendes Resultat gab. Bei der Präparation des Nerven am Halse wurde ein dünner Strang vom Vagosympathikusstamm leicht isoliert (Strang 1 genannt in Tabelle), der wohl als Sympathikus anzusprechen ist; ein anderer Nerv (zweiter Strang) ist nichts anderes als ein Teil vom Vagus, denn auf Reizung desselben tritt starke Verlangsamung der Atmung auf. Der erste Strang hatte aber, wie aus der Tabelle zu ersehen, meist keinen Einfluß auf die Sekretion im Speichelrohr, nur einmal (3^h 39′ 50″ bis 3^h 40′ 10″) trat auf Reizung bei R.-A. 70 mm deutliche Sekretion mit starker Nachwirkung auf. Dieses nachträgliche Steigen kann aber eher durch eine vorgängige Verhinderung des Abflusses infolge von Manipulationen aufgetreten sein, da der Sympathikus auf folgende, auch selbst stärkere Reizung keinen Effekt mehr gab. Denn die Wirkung, die auch ein anderes Mal (4^h 1′ 30″) bei Reizung des ersten Stranges auftrat, liegt doch im Bereiche der Nachwirkung einer voraufgehenden, verstärkten Chordareizung. Andererseits ist es auch bekannt, daß der Sympathikus beim Hunde im Vergleich zur Chorda ungleich schwerer zu erregen ist. Woher die völlige Unerregbarkeit in diesem Falle kommt, ist schwer zu erklären, da man weiß, daß selbst große Mengen von Atropin beim Hunde auf den Sympathikus nicht einwirken (Langley 47). In unseren zahlreichen übrigen Versuchen an Katzen bleibt die Erregbarkeit des Sympathikus gut erhalten. Hier muß man jedoch berücksichtigen, daß beim Hunde die Sympathikusfasern am Halse mit dem Vagus meistens untrennbar vereint sind, ob also in dem Strange 1 sämtliche sympathische Fasern enthalten waren, ist ungewiß. Unerklärlich bleibt, warum keine Reaktion auf Gaben starker Weinsäurelösung auftrat, weder im Experiment, noch während der Behandlungszeit mit Atropin. Da die Chorda tympani dort gut erregbar war, sollte die reflektorische Salivation auf diesen starken chemischen Reiz prompt auftreten. Es dürfte vorläufig schwer fallen, eine Erklärung für diese merkwürdige Erscheinung zu finden, da auch die mikroskopische Untersuchung der Drüsen keinen Anhalt bot.

3. Die Ursache der paradoxen Sekretion bei chronischer Atropinvergiftung.

Aus den oben angeführten Versuchen ergibt sich, daß bei der chronischen Atropinvergiftung nach der anfänglichen typischen Trokkenheit der Mundhöhle reflektorisch eine profuse Speichelabsonderung auftritt, daß diese »paradoxe« Sekretion auf einer erhöhten Tätigkeit des nervösen Mechanismus der Speicheldrüsen beruht, wobei in den meisten Fällen die Chorda tympani erregbar bleibt und sich nur ausnahmsweise als unerregbar erweist.

Nun fragt es sich, welcher Vorgang als ursächlich für diese »paradoxe« Speichelsekretion anzusehen ist. Bevor ich auf die Hauptfrage eintrete, sollen die Anschauungen der Autoren über Atropinwirkung rekapituliert werden. Seitdem Keuchel (30) als erster Forscher gezeigt hatte, daß Atropin. sulfur. die Chorda tympani lähmt, wurden zahlreiche Versuche auf dem Gebiet der Drüsenphysiologie mit diesem Alkaloid veröffentlicht. Während die meisten Physiologen und Pharmakologen wie R. Heidenhain (24), Langley (40), Pawlow (72), Bradford (9), Schmiedeberg (84), Cushny (14) sowie Poulsson (73) u. a. annehmen, daß das Atropin an den Endapparaten der Drüsennerven angreift, meint Mathews (64) Atropin lähme die Drüsenzellen selbst, indem er die Existenz von sekretorischen Nervenfasern überhaupt negiert. Wie Heidenhain (23) nachwies, verschont das Alkaloid die vasodilatatorischen Fasern der Chorda tympani, lähmt aber die sekretorischen. Langley (46) zeigte, daß gerade die Erscheinungen nach Atropinvergiftungen keinen Anhalt bieten, außer den eigentlichen sekretorischen Fasern der Chorda noch solche trophischer (Heidenhain) oder irgendwelcher anderer Natur anzunehmen. Daß an der atropinisierten Drüse Chordareizung keinen Einfluß auf den Lymphstrom der Submaxillardrüse ausübt, wies Bainbridge (5) nach; Heidenhein (24) stellte fest, daß weder eine Spur von Ödem, noch vermehrter Lymphstrom aus der Drüse auftrat, trotz langer Chordareizung. Betreffend den Gasaustausch der Drüsenzellen bei der Reizung der Chorda tympani gab Barcroft (8) an, daß nach Atropinisierung des Tieres der Sauerstoffverbrauch sich nicht ändert, wohl aber die Kohlensäureausscheidung im Laufe eines gewissen Zeitraumes anwächst. Es geht aus dem eben Erwähnten hervor, daß nach Atropininjektion die Drüsenzellen selbst sich in keinem aktiven Zustand befinden, sondern in einem besonders ruhigen, obwohl die Zirkulation des Blutes und der Lymphe keine bedeutende Störung aufweist.

Bei der chronischen Atropinvergiftung tritt die gesteigerte reflektorische Speichelsekretion immer erst eine gewisse Zeit nach der Atropininjektion auf, dann, wenn die akute Wirkung derselben auf die Speicheldrüsen schon vorübergegangen ist; man darf daher mit Bestimmtheit sagen, daß diese Sekretion nicht auf der Reizung der Nerven oder der Drüsenzellen durch das Gift beruht, sondern daß irgendein nach der Atropinwirkung entstandener Reiz die Drüsenzellen zur Tätigkeit veranlaßt. Woher kommt dieser neue Reiz? In welcher Region ist die erhöhte Reizbarkeit zu suchen? Drei Möglichkeiten sind denkbar: 1. es sind die Drüsenzellen selbst, welche durch Atropinwirkung gewisse Zeit in der Ruhe waren, die lebhaft zu sezernieren beginnen; 2. es sind die Ganglienzellen des Speichelzentrums in der Medulla oblongata, die sehr reizbar geworden sind; 3. die peripheren Endapparate der Drüsennerven reagieren auf geringere Reize in erhöhtem Maße.

Owsjanitzky (70) hat nachgewiesen, daß die herausgenommene, für künstlichen Kreislauf hergerichtete Unterkieferdrüse des Hundes eine lebhafte spontane Sekretion zeigte, wenn man einen Blutstrom dieselbe passieren läßt. Dasselbe Resultat erhielt Mathews (64) ebenfalls an der Submaxillardrüse des Hundes, diese Sekretion wurde durch Atropin sofort unterdrückt.

Nach Mathews' Ansicht beruht diese Absonderung der Speicheldrüse bei erneuter Blutzufuhr nach Anämie darauf, daß das Zellprotoplasma infolge der Sperrung der Blutzufuhr (Sauerstoffmangel) eine Zersetzung erfährt unter Erhöhung des osmotischen Druckes in der Zelle; bei abundanter Wiederzufuhr von Blut tritt starke Wasseraufnahme und infolge davon Sekretion der Zellen auf. Schließt man sich dieser Meinung an, so dürfte man schließen, daß bei chronischer Atropinvergiftung die Drüsenzellen, welche durch Atropin ruhiggestellt sind, nach Nachlassen der Atropinwirkung ihr Sekret durch Wasseraufnahme aus dem Blut auszuscheiden beginnen. Diese Hypothese ist auf den Fall der paradoxen Speichelsekretion infolge chronischer Atropinvergiftung wohl nicht anwendbar. Denn wir haben keinen Anhalt für die Sperrung der Blutzufuhr zur Speicheldrüse bei Atropinvergiftung, sondern nach Heidenhain u. a. — wie schon zitiert — übt Atropin keinen oder nur einen verschwindenden Einfluß auf die Blutzirkulation der Submaxillaris aus.

Im normalen Tierleben wird der Reiz zur Speicheldrüse bekanntlich durch verschiedene Reflexbögen geleitet — die kortikalen, subkortikalen, bulbären —, wobei der Reiz auf verschiedenen Wegen zufließt, wie vom Geschmacke, Geruch und der Kaubewegung aus. Wie

weit kortikale und subkortikale Reize bei unseren Versuchen eine Rolle spielen, ist nicht anzugeben; an manchen Tieren waren Erregungszustände leichter Art vorhanden (z. B. die Katze mit Einkrallen); stärkere Exzitation (wie Krämpfe) konnte ich nie beobachten, während solche beim Menschen häufig beschrieben sind. Die atropinisierten Katzen sezernieren schon auf geringfügige Reize, wie Berühren, Streicheln und Transport im Käfig, sehr stark Speichel, man kann daher annehmen, daß das stark erregbar gewordene Speichelzentrum in der Medulla durch solche sensible Reize, die normalerweise unterschwellig sind, erregt wird und dann seine Impulse durch die peripheren zentrifugalen Nerven zur Speicheldrüse schickt. Es wäre vielleicht auch denkbar, daß die erhöhte Erregbarkeit einer Lähmung der Nervenzentren folgt. Aber es fehlt jeder bestimmte Anhalt für die Annahme, daß das Atropin auf das Speichelzentrum in der Medulla oblongata lähmend wirkt, einmal weil alle bisherigen Angaben der Autoren nur dahin gehen, daß das Atropin auf den peripheren Apparat der Drüsen lähmend wirkt, und andererseits bieten auch meine Versuche keinen Anhalt, eine solche Lähmung anzunehmen. Daß am atropinisierten Tier die Reizimpulse von diesem Zentrum außer durch den Sympathikus auch durch die Chorda tympani zur Drüse geleitet werden, ist sicher anzunehmen, dieselbe war in den meisten Fällen sogar in späteren Stadien leitungsfähig. Nur in wenigen Fällen, in welchen die Chorda tympani unerregbar war, muß man annehmen, daß der erregbar gebliebene Sympathikus zur Leitung diente. Langley (43) hat durch Versuche den Nachweis erbracht, daß bei paralytischer Sekretion in einem früheren Stadium (3 Tage nach der Durchschneidung der Chorda tympani) die Reizimpulse vom Speichelzentrum der Medulla oblongata durch den Sympathikus zur Drüse gelangen, denn die spontane Sekretion sistierte bei diesen Versuchen auf die Ausschaltung des Sympathikus hin.

Es muß nun die dritte Möglichkeit in Erwägung gezogen werden, daß das periphere Zentrum der Sekretionsnerven der Speicheldrüse als ein selbständiges Organ wirkt. Es ist ein großes Verdienst von Langley (a. a. O.), konstatiert zu haben, daß im späteren Stadium der paralytischen Sekretion die Sympathikusdurchschneidung die Sekretion nicht unterbricht, und daß die auf dem Speichelgang laufenden Chordafasern lange Zeit erregbar bleiben. Nach ihm wirken die Ganglienzellen, welche sich der Chorda entlang und auch im Drüsengewebe zerstreut befinden, als selbständige Zentren, die den Reiz beständig zur Drüse geben. Bradford (a. a. O.) schließt sich

der Langleyschen Meinung an, soweit es sich um Beteiligung eines peripheren Mechanismus für die Speicheldrüsen handelt, er vertritt aber hinsichtlich der Entstehungsweise der Reize einen anderen Standpunkt. Nach seiner Ansicht ist dieser Mechanismus im normalen Leben mit dem bulbären Zentrum durch zwei Arten von Fasern verbunden. Die ersten — anabolischen — sind verschieden von den sekretorischen und trophischen Fasern im Sinne Heidenhains (a. a. O.) und hemmen die Tätigkeit des lokalen Zentrums und verlaufen nur in den zerebralen Nerven, wie z. B. der Chorda tympani. Die zweiten — katabolischen — schließen die sekretorischen und trophischen Fasern ein, erhöhen die Funktion des peripheren Zentrums und verlaufen sowohl in den zerebralen Nerven als auch im Sympathikus. Nach dieser Auffassung ist die paralytische Sekretion eine Erscheinung des durch Ausfall der anabolischen Fasern nicht gehemmten peripheren Drüsenmechanismus. Owsjanitzky (a. a. O.) erklärt seine Versuche auch durch diesen Ausfall einer Hemmung.

Der paralytischen Sekretion ist die profuse Speichelabsonderung bei chronischer Atropinvergiftung nicht gleich zu setzen. Da die peripheren Endapparate der zerebralen Drüsennerven direkt durch Atropin gelähmt werden, kann man sich vorstellen, daß dieser Endapparat der Nerven nach der Lähmung in erhöhte Erregbarkeit versetzt wird, wodurch stets Reize zur Drüse geschickt werden. Allerdings lassen sich auf diese Weise diejenigen Fälle nicht erklären, in welchen die Chorda tympani ganz unerregbar war.

Hieraus folgt, daß man sich die Vorgänge bei der gesteigerten Speichelabsonderung infolge chronischer Atropinintoxikation etwa folgendermaßen vorzustellen hat:

Bei jeder Atropininjektion werden die Endapparate der zerebralen Drüsennerven, der Chorda tympani, regelmäßig gleich gelähmt, wie bei einmaliger akuter Atropinvergiftung. Einige Zeit nach der Injektion, wenn die Wirkung des Atropins nachläßt, erholt sich der Endapparat der Chorda tympani von der Lähmung und wird wieder leitfähig. Zugleich wird das Zentrum der Speicheldrüsen in der Medulla oblongata durch das Alkaloid in einen übererregbaren Zustand versetzt, so daß es auf irgendeinen geringen sensiblen Reiz stark reagirt. Der im Zentrum der Medulla jetzt entstandene Impuls gelangt durch die Chorda tympani und den Sympathikus zur Speicheldrüse, deren Tätigkeit angeregt wird. Wenn aber die Chorda tympani durch Atropin lange Zeit gelähmt bleibt, so wird der Impuls nur durch Vermittlung des Sympathikus zur Drüse geleitet.

II. Mikroskopische Untersuchung der Speicheldrüsen.

A. Gl. submaxillaris.

1. Einige Bemerkungen über die normale Submaxillaris der Katze und des Hundes.

Es ist bereits so viel über den feineren Bau der Schleim- und Halbmondzellen der Submaxillardrüsen des normalen Tieres, besonders des Hundes und der Katze, geschrieben worden, daß mir etwas Neues zu berichten nicht übrig zu bleiben scheint. Dennoch gestatte ich mir meine Ergebnisse hinzuzufügen, da meine Beobachtungen in einigen Punkten von den bislang beschriebenen abweichen.

(Wie die Schleim- und Halbmondzellen bei der Untersuchung der frischen Drüse ohne Zusatz sich darstellen, beabsichtige ich nicht weiter zu berühren, obwohl ich solches mehrfach ausgeführt habe. Ich verweise dafür auf die vorzüglichen Beschreibungen von Noll (66) und auch von Metzner (52); denn meine Resultate stimmen in dieser Beziehung mit denselben vollständig überein, so daß hier nur die Befunde an den fixierten Schnittpräparaten angeführt werden.)

Bei schwacher Vergrößerung des mit Toluidinblau gefärbten M2C-Präparates heben sich die Halbmonde scharf von den zentral gelegenen Schleimzellen ab; die ersteren sind tief opakblau und die letzteren ganz blaßblau gefärbt, oft mit einem Stich ins Violette. Mit Ölimmersion kann man die Details der Granula und des intergranulären Protoplasmas genau beobachten. Wie Metzner (52, 54) mit Recht betont, sind nicht alle Schleimgranula der Submaxillaris durch die sonst sehr vortrefflichen Fixierungsflüssigkeiten (M2C oder M3C) vollständig konserviert, während die der Halbmondzellen und die sphärischen Körner, wie sie in der frischen Drüse erscheinen, fixiert sind. In den Schleimzellen stellen sich die Maschen des feinen gelbgrünen protoplasmatischen Netzwerkes recht unregelmäßig dar, sowohl was die Größe als die Form betrifft; sie sind in der einen Zelle ziemlich klein und gleichgroß, in anderen dagegen sehr groß und ungleichmäßig. In den Mäschen des Protoplasmas finden sich die schwach graublauen Schleimgranula, dieselben erfüllend. In der Färbbarkeit derselben sind verschiedene Stufen unterscheidbar; die meisten färben sich graublau, zwischen diesen aber erscheinen fast farblose Granula, welche manchmal bei der oberflächlichen Beobachtung mit den unten erwähnten Lücken in dem Protoplasma zu verwechseln sind. Ein solcher Unterschied in der Färbbarkeit ist, wie man in den folgenden Darstellungen der Drüsen der atropinisierten Katzen sehen kann, von der Reifung der Granula

abhängig, er ist also im Falle der Normaldrüse nicht so bedeutend wie in den letzteren (siehe später). Ganz anders verhalten sich die Granula in den schlecht fixierten Partien. Hier erkennt man nur grobe Bälkchen in dem Zelleibe, welche aus den geronnenen Schleimmassen nebst Protoplasma bestehen und schwach graublau aussehen (Fig. 1). Zwischen den Bälkchen sind nun die farblosen Lücken sichtbar, welche verschiedene Größe und Form besitzen. Die Kerne sind meist von zackiger[1]) oder abgeplattet ovaler Form, tingieren sich grün oder grüngelb, liegen dicht an der Membrana propria; die Kernmembran ist sehr deutlich sichtbar, dagegen treten die Kernkörperchen nicht immer deutlich hervor. Von ihren Ecken und vom zackigen Kern aus laufen feine grüne Fäden nach verschiedenen Richtungen und verbinden sich mit den Protoplasmalamellen.

An F-P-Präparaten[2]) konnte ich keine Struktureigentümlichkeit in den Schleimzellen, abweichend von den durch Maximow (a. a. O.), Noll (a. a. O.) u. a. beschriebenen, konstatieren. Im Gegensatz zu Maximow (a. a. O.), welcher sich Langleys (44) Auffassung anschloß, habe ich keine hyaline Substanz zwischen graugelben Granulis und den Protoplasmalamellen zu konstatieren vermocht (Fig. 2). Gleiche Bilder werden von E-Präparaten erhalten, wo die Schleimgranula blaß graugelb gefärbt sind, mit einem schwärzlichbraunen Netzwerke zwischen denselben; in den letzteren trifft man schwarze Körner gleich wie rote Körner bei Altmanns Färbung.

Wie die Sekretkörner der Halbmondzellen sich gegenüber den verschiedenen Farbstoffen verhalten, dies zu untersuchen ist in mehrfacher Hinsicht interessant. Daß sie an T-Präparaten tiefblaue Körner darstellen, beschrieb Metzner (52) sehr genau. Sie variieren an Größe gleich stark wie die Schleimzellengranula; manchmal erreichen sie das Kaliber der Schleimzellenkörner, aber meistens sind sie bedeutend kleiner und füllen die Halbmondzelle völlig, ohne für eine dickere Protoplasmamasse an der Basis Raum zu lassen (Fig. 1 *R*). Das intergranuläre Protoplasma schimmert als grüne Fäden zwischen durch, doch sind die Fäden sehr häufig durch die Körner verdeckt. Der Kern liegt manchmal dicht an der Membrana propria, manchmal aber ziemlich weit entfernt von derselben; meistens von zackiger

---

1) Mit zackiger Form ist hier immer der Kern nebst dem umgebenden Protoplasma verstanden, wie dies von Metzner (52) S. 943, Fig. 156 sowie Fig. 9, Taf. III a. a. O. dargestellt worden ist.

2) Im folgenden werden die mit Eisenalaun-Toluidinblau gefärbten Präparate kurz als T-Präparate, die nach Altmann gefärbten als F-P-Präparate, die mit Eisen-Hämatoxylin gefärbten als E-Präparate bezeichnet.

oder schalenförmiger Gestalt, zeigt er nur selten eine sphärische Form; im Innern läßt er keine deutliche Struktur erkennen. Er färbt sich an A-Präparaten bald rötlichgelb, bald aber — dies ist größtenteils der Fall an meinen Präparaten — ganz rot wie der der Schleimzelle.

Nun ist hier weiter in Betracht zu ziehen, wie die Granula der Halbmondzellen mit der Altmannschen Färbung oder mit anderen Methoden sich tingieren, denn darüber herrscht noch keine vollkommene Übereinstimmung unter den Autoren. Altmann (1) gab in seiner Abbildung (Fig. 1, Taf. XXIII) zwei Arten Körner, nämlich graugelbe und fuchsinophile, in den Halbmondzellen der Katze; letztere sind entschieden kleiner als die ersteren und bilden deutliche Netzstruktur. E. Müller (61) fand auch an den Halbmondzellen des gleichen Tieres, daß die Granula derselben kleiner sind als die der Schleimzellen, auch immer sich mit Eisenhämatoxylin färben[1]), entweder den ganzen Zellkörper erfüllend oder mit ungefärbten in ihm zusammen liegend, während die der Schleimzellen größer als die anderen sind und immer ungefärbt bleiben (a. a. O. Fig. 20). Das intergranuläre Netzwerk ist in den Halbmondzellen stärker entwickelt als in den Schleimzellen.

In den von R. Krause (35) gegebenen Bildern kann man eine starke Netzstruktur in den Halbmonden der Katze, des Hundes und vieler anderer Tiere[2]) sehen; leider sind sowohl in den Schleim- als in den Halbmondzellen keine gut fixierten Granula[3]) zu konstatieren, und zwar infolge der von ihm angewandten Fixierungsmethode (Sublimat) und Färbung (Biondi-Heidenhainsches Dreifarbengemisch) die für die Untersuchung unserer Objekte sehr ungeeignet sind.

Was die Struktur der Halbmonde der Hundedrüse anbetrifft, so studierten außer vielen anderen Autoren Noll (a. a. O.) und Maximow (a. a. O.) sowohl an frischen als auch an fixierten Präparaten dieselbe sehr eingehend; die Präparate waren gewonnen durch Fixierung mit dem Altmannschen Osmiumgemisch mit oder ohne Sublimatzusatz.

In den Zellen der Hundedrüsen fand Maximow (a. a. O.) außer dem ziemlich deutlich hervortretenden netzförmigen Protoplasmagerüst

---

1) E. Müller fixierte sein Material mit einer Mischung von Kalium bichromicum (3—5%) und Formol āā oder im Verhältnis 4:1.

2) Herpestes badius, Ursus malayanus, Schaf und Gazelle, sowie auch Halbmondzellen des Menschen.

3) Nur in der Fig. 26 — Halbmond des Schafes — sind feine rote Körner sichtbar.

fuchsinophile Granula in wechselnder Zahl, die aber spärlicher sichtbar sind als die grünen des nach der Methode von Podwyssotzky hergestellten Präparates[1]); außer den fuchsinophilen sah er manchmal an Altmannschen Präparaten auch größere Granula von graugelber Farbe (Fig. 67 *Hbx*). In mit Toluidinblau-orange gefärbten Sublimatpräparaten hat er die ganz ungefärbten Granula und das sehr deutlich hervortretende Protoplasmagerüst beschrieben. Noll (a. a. O.) beobachtete, daß »die Halbmondzellen (bei der nicht gereizten Drüse) entweder ganz mit roten Körnchen erfüllt sind oder nur zum Teil, und zwar dann im Bereiche der Zellbasis« (a. a. O., S. 174). Und weiter ebenda, »daß diese fuchsinophilen Körnchen mit den vitalen Halbmondkörnchen identisch sind«. In bezug auf die mehr zu Fäden ausgezogenen, ebenfalls rot gefärbten Elemente in den Altmannschen Präparaten schreibt er auf der gleichen Seite: »solche Bildungen waren in den Halbmonden bei frischer Untersuchung nicht zu sehen; es ist deshalb höchst zweifelhaft, daß diese der lebenden Zelle zukommende morphologische Gebilde repräsentieren, und es erscheint nicht unmöglich, daß sie ganz oder zum Teil auf die Zellsubstanz zwischen den vitalen Körnchen zurückzuführen sind. Es könnte sich also bei diesen Fäden um Kunstprodukte handeln« (Fig. 9). Noll fand in den mit Formol oder Sublimatlösung fixierten Präparaten der Submaxillaris des Hundes nach längerem Fasten »ein Zellnetz mit schwach färbbarem Inhalt« ohne Körnchen. Die Altmann-Präparate des gleichen Tieres zeigten analog den Formol- und Sublimatpräparaten die kleinen Granula der Halbmonde nicht als solche konserviert, sondern als ein Netz, das die Zellen durchzieht. Weiter fügte er hinzu: »Fuchsinophile Körnchen fanden sich reichlich nur stellenweise an der Basis der Halbmonde, außerdem aber noch im Verlaufe des Netzes, mit roten geschlängelten kurzen Fäden zusammen, welche letztere nichts anderes als Teile der Fäden des Netzes selbst sind. Auf dies sei hier besonders aufmerksam gemacht, weil dadurch bewiesen wird, daß unter Umständen in den Halbmondzellen zwischenkörnige, also rein protoplasmatische Bestandteile, nach Altmann sich rot färben können« (Fig. 16).

An meinen Präparaten, welche nach Metzner mit M2C fixiert und nach Altmann gefärbt wurden, finde ich, wie Maximow, in den Halbmondzellen des normalen Hundes, der beim Experiment kopiöse Speichelsekretion infolge der Narkose zeigte, fuchsinophile

1) Die in der Podwyssotzkyschen Flüssigkeit fixierten Präparate hat Maximow sämtlich mit Safranin-Lichtgrün gefärbt.

Körnchen und spärliche graugelbe, grobe Granula (Fig. 3); erstere liegen dicht nebeneinander, sind ziemlich zahlreich und meist sehr fein. Eine deutliche Netzstruktur kann ich nicht konstatieren wegen der Kleinheit der Zelle. Manchmal sieht man den Halbmond nur mit fuchsinophilen Körnchen gefüllt, ohne graugelbe Granula zu finden. An den mit Heidenhains Eisen-Hämatoxylin gefärbten Präparaten treten die feinen Körnchen schwarz gefärbt hervor. Dem nach Altmann gefärbten Bild mit seinen spärlichen graugelben Körnern entsprechend begegnet man den opakblauen Granulis an T-Präparaten sehr wenig, dagegen finden sich die feinen gelbgrünen Protoplasmakörner reichlich, den übrigen Teil der Zelle einnehmend, welche den fuchsinophilen Körnern der Altmannschen Präparate entsprechen dürften (Fig. 4).

Die Halbmondzellen der Katzensubmaxillaris, welche auch mit M2C fixiert wurden, zeigen ein Bild ähnlich demjenigen, das Altmann in seiner grundlegenden Arbeit gegeben hat.

Hier tritt erstens ein netzförmiges Protoplasmagerüst von roter Farbe sehr deutlich hervor, wie wir dasselbe in den Schleimzellen gesehen haben, und zweitens ebenso deutlich die dunkel graugelben Granula, die an Zahl und Größe stets denjenigen völlig entsprechen, welche sich an T-Präparaten tiefblau färben lassen.

Nur sind die Fäden des Netzwerks ein wenig grobfädiger als in der Schleimzelle und enthalten in ihrem Verlaufe mehrere feine rote Körnchen, welche manchmal nur als die Knotenpunkte der Netzfäden betrachtet werden müssen (Fig. 2). Gleiche Verhältnisse zeigen die Halbmondzellen an E-Präparaten, wo die Granula graubräunlichgelb und das Netzwerk schwarz oder schwärzlichbraun gefärbt sind; hier treten schwarze Körner in dem Netzwerke auf, anstatt der roten in den Altmannschen Präparaten (Fig. 5).

Da ich die oben beschriebene Struktur der Halbmondzellen nicht nur bei der normalen erwachsenen sowie neugeborenen Katze, sondern auch bei sämtlichen atropinisierten Katzen und Hunden ohne Ausnahme beobachtete, möchte ich dieselbe als die gewöhnliche, dem Befunde am frischen, überlebenden Objekte am nächsten stehende ansehen. Die roten Körnchen im Protoplasmanetz der Halbmondzellen sowie der Schleimzellen in Altmanns Färbung würden dann denjenigen entsprechen, welche bei der frischen Untersuchung der überlebenden Drüse als kleinere, dunkel aussehende Körnchen zwischen den Sekretgranulis sich befinden.

Hier möge ausdrücklich betont werden, daß diese nach Altmann sich rot färbenden Körnchen nach meiner Ansicht nicht eigentliche

Sekretgranula der Halbmondzellen der Submaxillaris (von Hund und Katze) darstellen, sondern daß sie rein protoplasmatischer Natur sind und aus ihnen die echten Sekretkörner gebildet werden.

In dieser Hinsicht stimme ich der Ansicht Nolls teilweise zu; ich weiche von Noll nur insofern ab, als dieser an seinen Altmann-Präparaten graugelbe Körner nicht beschreibt, die von mir deutlich gesehen wurden und an T-Präparaten deutliche Schleim- bzw. Schleimvorstufenreaktion geben.

Es sei noch bemerkt, daß man den granulären Inhalt der Halbmonde ebensogut wie den der Schleimzellen als Sekretgranula bezeichnen kann. Bei der frischen Untersuchung der nicht gereizten Submaxillaris des Hundes hat Noll bemerkt, daß ihre Granulierung recht verschieden ist von der der Schleimzellen, so daß sie nicht als Sekrettropfen, sondern als Körnchen von ihm bezeichnet werden. Trotzdem fand er beim hungernden Tiere auch viele Halbmondzellen, welche meist kleine Granula, also Sekrettröpfchen im Sinne seiner Beschreibung (S. 169), enthielten, die ganz so wie diejenigen in einer Anzahl Schleimzellen der kürzer gereizten Submaxillaris aussahen (Fig. 3 und 4).

An meinen fixierten Präparaten des Hundes und der Katze zeigen die Körner der Halbmondzellen in Metznerscher Toluidinblaufärbung typische Schleimreaktion, wie die Schleimgranula der anderen Schleimdrüsen, z. B. der Gl. retrolingualis und orbitalis. Ferner können wir den allmählichen Übergang dieser Körner zu fertigen Schleimgranulis beobachten in den gereizten und denjenigen Drüsen, welche von atropinisierten Tieren stammten, wie ich unten noch ausführlicher beschreiben werde.

Ein sehr interessantes Bild bietet die faradisch kurz gereizte Submaxillaris einer jungen Kontrollkatze dar[1]).

An dünnen Schnitten, mit Toluidinblau gefärbt, lassen sich nun manche Details eruieren; vor allem ist die Verkleinerung der Alveolen und ihre unregelmäßige Konturierung sehr deutlich. Die Ränder erscheinen oft stark ausgebuchtet, ein bekanntes Merkmal der tätigen Drüse, während an ungereizten Drüsen die Umrisse glatt oder nur sanft geschlängelt verlaufen. Zweitens — und das ist wohl das Wichtigste — ist der Unterschied zwischen Schleimzellen und Halbmond-

1) Die linke Chorda tympani und der linke Sympathikus am Halse werden abwechselnd mit dem faradischen Strom gereizt, R.-A. 160—35 mm, die einzelne Reizung währte 20 Sekunden, die gesamte Dauer der Chordareizung etwa 3 Minuten 40 Sekunden, die der Sympathikusreizung 2 Minuten 5 Sekunden. Es wurden im ganzen 1,1 ccm dünnflüssiger Speichel erhalten.

zellen nicht mehr so ausgeprägt wie in der nicht gereizten Drüse. Diejenige Zerstörung der Schleimgranula, welche sehr oft in der letzteren beobachtet worden ist, kommt hier sehr wenig vor; das beweist, daß ihre Resistenz gegen die Fixierungsflüssigkeit zugenommen hat, mit andern Worten, der Wassergehalt der Granula ist vermindert. Dies wird auch dadurch wahrscheinlich, daß die überwiegende Mehrzahl der Schleimgranula durch die Farblösung bedeutend intensiver gefärbt ist als in der nicht gereizten Drüse; dadurch nähern sie sich den Granula der Halbmondzellen. Die Fig. 27 erläutert das Gesagte sehr gut. In den Zellen *a* findet man ziemlich große blaßblaue Schleimkörner, in Farbe und Größe unterscheiden sie sich nicht erheblich von denen der normalen oder ruhenden Drüse. Bei *b* befinden sich in der zentralen Hälfte der Zellen große, mehr blasse Granula, während in der basalen Hälfte tiefblaue und deutlich kleinere liegen, welche man auch in den Zellen *c* und *d* sehen kann. Die Zellen *c* und *d* enthalten Granula von gleicher Beschaffenheit wie die der Halbmondzellen der normalen Drüse (vgl. Fig. 1), so daß sie wohl zu den Halbmonden gerechnet werden könnten. Aber nach ihrer Anordnung und schlanken Form scheinen die Zellen *d* den Schleimzellen zu entsprechen. Die Zellen *c* sind in Halbmondform angeordnet. Es zeigen also hier beide Zellenformen gleiche Granulierung. Sehr deutlich sieht man aber bei *e* einen sehr kleinen Halbmond, welcher von mehreren Zellen zusammengesetzt ist. Sie enthalten spärliche, sehr kleine Granula, welche in wechselnden Tönen von Tiefblau bis Blaugrün gefärbt sind; das Protoplasma ist im Verhältnis reichlich vorhanden.

Der Kern ist blasig, oval oder rund, hellgrau oder manchmal intensiv grün gefärbt; er läßt keine Einzelheiten im Innern erkennen.

Fig. 6 stellt einen solchen Alveolus in Altmanns Färbung dar. Die Granula sind in den zentralen hellen Zellen deutlich graugelb gefärbt, zwischen ihnen feine fuchsinophile Körnchen und Körnchenreihen sichtbar, während in anderen ziemlich dicke rote Netzwerke an der Basis hervortreten. In den Halbmonden ist das Protoplasma bald mehr homogen gelbrot, bald in dicken roten Netzen erkennbar, zwischen denen graugelbe Körner sichtbar sind.

Aus obiger Schilderung geht wohl hervor, daß die Halbmondzellen einen besonderen funktionellen Zustand der Schleimzellen darstellen und daß beide Zellarten ineinander übergehen können.

Solchen verwischten tinktoriellen Unterschied zwischen beiden Zellarten beobachtete Noll (66) bei der Submaxillaris des lange hun-

gernden Hundes, Metzner (52) andererseits bei der tätigen Drüse der Katze, auch Kolossow (33) sah ihn an sehr dünnen Schnittpräparaten der Katzensubmaxillaris.

In der Ruhe vergrößern sich die Schleim- und Halbmondzellen, dabei werden die Granula dementsprechend größer, in der tätigen Drüse bilden die Schleimzellen auf Kosten des Protoplasmas neue junge Sekretkörner, wie Langley (41, 44), Biedermann (6, 7) (denen sich Metzner anschließt) nachwiesen, nachdem die reifen Körner ausgestoßen worden sind; diese jungen Granula haben die gleiche Beschaffenheit wie die der Halbmondzellen (Fig. 27*c* und *d*), so daß die letzteren nichts anderes als die jungen Schleimzellen darstellen. Andererseits bilden sich währenddessen die Halbmondzellen in Schleimzellen um, indem die jungen Granula reif werden und die Zelle sich vergrößert, und hierdurch werden die jungen Zellen mit geringerem Inhalt nach der Seite verdrängt, um Halbmonde zu bilden. Also in dieser Beziehung stimme ich, wie Noll und Metzner der Auffassung Stöhrs (80, 82) (Phasentheorie) zu, nur liegen, wie später ausgeführt wird, die Verhältnisse bei der Katze verwickelter als beim Hund.

Auf die Frage nach der Natur und Bedeutung der Halbmonde wird weiter unten zurückzukommen sein.

2. Die Veränderungen der Submaxillaris infolge der chronischen Atropinvergiftung.

Zur mikroskopischen Untersuchung der Speicheldrüsen der atropinisierten Tiere dienten außer den oben angeführten sechs Fällen von Katzen und einem Hunde noch eine Katze, welche von mir ziemlich lange mit Atropin behandelt wurde (Nr. 6), und fünf Katzen sowie ein Hund, deren Drüsen mir Herr Prof. Metzner gütig zur Verfügung stellte. Im folgenden werden kurze Auszüge aus den umfangreichen Protokollen der in den Jahren 1907—1910 von Metzner angestellten Versuche angeführt.

Katze Nr. 6 (getigerte), junges Tier, bekam während 10 Tagen 137 mg Atropin. sulfur. Merck ohne vermehrte Speichelsekretion. Nach einer 34 tägigen Pause wurden weitere 1593 mg Atropin. sulfur. Roche in 49 Tagen injiziert, die einmalige Gabe betrug 5—42 mg, die Tagesdosis bis 60 mg. Deutliche paradoxe Speichelsekretion trat erst vom 10. Tage ab nach der ersten Injektion der zweiten Reihe auf, wurde im späteren Verlauf ziemlich stark, doch niemals so profus wie bei den anderen Tieren. Diarrhöe und Erbrechen traten sehr häufig auf, indessen vertrug das Tierchen das Gift immerhin leidlich, das Körpergewicht nahm nicht bedeutend ab (anfangs 2020 g, vor dem Experiment 1970 g). Da das Tier aber

noch nicht ausgewachsen war, so ist die geringe Zunahme doch einer Abmagerung entsprechend.

Katze XVIa, Nr. 2 (Tigerkätzchen), erhielt 766 mg Atropin. sulfur. Merck in 30 Tagen, einmalige Dosis 1—30 mg, höchste Tagesdosis 60 mg. Die reichliche Absonderung des Speichels auf Knebelreizung wurde konstatiert. Hier tritt die Abmagerung sehr deutlich hervor, indem trotz des Wachstums das Körpergewicht sogar von 625 g nach 1 Monat auf 612 g gesunken war.

Die Speicheldrüsen wurden etwa 3 1/2 Stunden post mortem rasch herauspräpariert und fixiert, nach dem die Leiche während etwa 1 Stunde im Thermostat, dann auf dem Eis aufbewahrt wurde.

Katze XVIa, Nr. 12 wurde 24 Tage lang injiziert, die einmalige Dose steigend von 2,5—60 mg, die Tagesdosis 60 mg und die gesamte injizierte Menge 1057,5 mg Atropin. sulfur. Merck. Im Verlaufe der Behandlung läßt sich sehr profuse Speichelabsonderung bemerken. Die Drüsen wurden etwa 13 Stunden nach dem Tode herausgenommen und fixiert — die Leiche wurde auf dem Eis aufbewahrt.

Katze XVIa, Nr. 1 (erwachsene aber noch junge) wurde 20 Tage lang mit Atropin. sulfur. Merck in steigender Dosis behandelt; die einmalige Dosis betrug 10—40 mg, Tagesdosis 80 mg, gesamte Menge 850 mg. Starker Speichelfluß wurde konstatiert. Während des Experiments zeigte sich ziemlich starke Speichelabsonderung aus dem Maule, dabei war die Chorda tympani so gut wie normal erregbar auf faradischen Strom.

Katze XVIa, Nr. 19 (schwarze Katze) erhielt 130 mg Atropin. sulfur. Merck in 10 Tagen; Tagesdosis 5—10 mg, einmal ausnahmsweise 40 mg. Lebhafte Speichelsekretion auf bloßes Anfassen wurde bemerkt. Das Tier zeigte enorme Speichelabsonderung während des Experiments unter Narkose mit Urethan, reinem Chloroform und später Alkohol-Äther-Chloroformmischung (etwa 1 Stunde).

Katze XV, S. 31 (braunroter Kater) erhielt 3456 mg Atropin. sulfur. Merck in 28 Tagen, einmalige Dosis betrug 5—80 mg, Tagesdosis bis 240 mg. Im Laufe der Injektionszeit zeigte sich ziemlich profuse Speichelsekretion sowohl auf Reizung als auch auf bloßes Anfassen hin. Die linkseitigen Speicheldrüsen wurden kurz nach dem Beginn der Narkotisierung (reines Chloroform) für das Schlußexperiment herausgenommen und fixiert.

Hündin XV, S. 41 bekam 10555 mg Atropin. sulfur. Merck in 98 Tagen, pro Dosis 10—40 mg, pro die bis 120 mg. Da eine reichliche Speichelabsonderung vor jeglicher Atropininjektion bemerkt wurde, konnte man die vermehrte Sekretion auf die gewöhnlichen Reflexreize nicht sicher bestimmen; immerhin war sie sehr reichlich, und es wurde am 8. Injektionstage außerordentliche Absonderung von dünnflüssigem Speichel beobachtet. Beim Versuch zeigten die Chorda tympani und der Sympathikus sich als gut erregbar.

a) Die nicht gereizte Seite.

Die Vergleichung der in Formol-Müller-Eisessig fixierten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparate von normalen und atropinisierten Katzen[1]) gewährt uns ein klares Übersichtsbild. Es

1) Zur Untersuchung der Hämatoxylin-Eosinpräparate wurden die Submaxillaris von Katzen Nr. 1—4 sowie 6—8 gebraucht.

fällt bei den atropinisierten Drüsen eine gleichmäßige Färbung des Gesichtsfeldes ins Auge, d. h. die übergroße Zahl der Acini läßt einen Unterschied zwischen Randzellen und zentralen (Schleim-) Zellen nicht mehr wahrnehmen, so wie Heidenhain (22) von der gereizten Submaxillaris des Hundes zuerst berichtet hat. Die Halbmonde, welche sich bei der normalen ruhenden Submaxillaris deutlich dunkler als die Schleimzellen färben lassen, tingieren sich jetzt blaßrot oder schwach blaurot, nähern sich in ihrem Aussehen den Schleimzellen, welche wie gewöhnlich hellrot gefärbt sind.

In beiderlei Zellen tritt die Netzstruktur sehr deutlich hervor. Man erkennt außer dieser Veränderung eine ungleichmäßige Größe der Alveolen, doch sind diese nicht gleichartig in den Drüsen verteilt. Bei zwei Katzen (Nr. 7 und 8) sind die Alveolen im allgemeinen auffallend größer als die der Kontrolle, besonders ausgeprägt ist diese Vergrößerung an einigen Läppchen bei Katze Nr. 8. Bei zwei anderen (Nr. 1 und 6) ist die Vergrößerung der Acini ebenfalls sehr deutlich und findet sich gleichmäßig verteilt in den ganzen Drüsen, im Gegensatz dazu sind bei drei anderen Katzen (Nr. 2, 3 und 4) die Drüsenschläuche sogar bedeutend verkleinert.

An T-Präparaten kann man in bezug auf das Verhalten der Granula und des Protoplasmas noch genaueres erkennen, als an den obigen. Die Färbbarkeit der Drüsenzellen bzw. der Granula ist verschieden je nach dem Fall.

Während bei acht von zwölf untersuchten Fällen die Submaxillaris gleichmäßige Färbung mit Toluidinblau darbietet, zeigen die der zwei Katzen (Nr. 1 und 6) den gewöhnlichen Farbenunterschied, nämlich die dunkelblau gefärbten Halbmondzellen heben sich scharf von den ganz blaßblauen zentralen Zellen ab, wie bei der normalen Submaxillaris. Andererseits sieht man ein recht buntes Bild in der Submaxillaris von Katze Nr. 7 und 8, nämlich Übergangsbilder zwischen den stark differenten und den gleichmäßigen Färbungen. Bei Katze Nr. 7 läßt sich eine mehr diffuse Zeichnung der Zellen in den zentralen Teilen des Präparates erkennen, in den peripheren Zonen desselben tritt dagegen ein scharfer Unterschied der beiderlei Zellarten auf.

Die Mannigfaltigkeit des Befundes hängt erstens davon ab, daß die Empfindlichkeit der Tiere gegen Atropin individuell sehr verschieden ist, zweitens davon, daß die Veränderungen des Drüsengewebes nicht immer der Dauer der Injektion des Giftes parallel gehen, sondern auch von der Menge desselben abhängig sind. Als Beispiel der Verschiedenheit der Empfindlichkeit der Tiere erwähne

ich Katze Nr. 6, welche trotz der ziemlich langen (49 Tage) Behandlung mit **1593** mg Atropin nicht entsprechende Veränderungen der Drüse zeigte, sondern solche, wie sie bei der kurzen (12 Tage) mit geringen Mengen des Alkaloids (170 mg) behandelten Katze (Nr. 1) gesehen wurden. Dabei vertrugen beide Katzen das Gift ziemlich gut, insofern beide am Ende der Versuche an Körpergewicht zugenommen hatten (Nr. 6 in 49 Tagen von 1150 auf 1820 g Nr. 1 in 15 Tagen von 1750 auf 1900 g).

Die stärkste Veränderung der Drüse bekam ich bei einer kurz (19 Tage), aber doch mit erheblichen Mengen (374 mg) von Atropin behandelten Katze (Nr. 4); es hat hier neben einer größeren Empfindlichkeit des Tieres die in kürzerem Zeitraum erreichte starke Vergiftung eine große Rolle gespielt.

Es ergibt sich aus der obigen allgemeinen Schilderung, daß die Gl. submaxillaris bei den lange atropinisierten Katzen ziemlich hochgradige Veränderungen erleidet und daß diese Veränderungen in einzelnen Fällen sehr verschieden entwickelt sind. Es ist nicht leicht aus solchen verschiedenen Veränderungen ein übersichtliches Bild zu geben.

Ich erlaube mir hier der Bequemlichkeit halber die sich abspielenden mikroskopischen Prozesse der Submaxillaris in drei zeitlich aufeinander folgende Stadien zu trennen, um die sehr komplizierten Erscheinungen etwas besser zu übersehen, wobei ich aber hervorheben will, daß diese Trennung immerhin eine etwas künstliche ist. Dies gilt in gewissem Grade auch für die Bezeichnung der Stadien.

Das erste Stadium ist gekennzeichnet durch das Bild einer sehr lebhaften Tätigkeit der Drüsenzellen, welches sich jedoch wiederum eigentümlich von der nur faradisch gereizten normalen Drüse unterscheidet. Ich will dieses Stadium als Sekretionsstadium bezeichnen.

Das dritte, das Endstadium, wird repräsentiert von den Drüsen der lange Zeit atropinisierten Katzen und zeigt Erscheinungen, welche eher denen der künstlich gereizten Submaxillaris nahe stehen, welche ich schon oben geschildert habe. Alle Drüsenelemente finden sich in einem Zustande, welcher zeigt, daß sie schon lange reichlich sezernierten. Aus diesem Grunde, und weil außerdem der Unterschied der mikroskopischen Bilder zwischen der nicht gereizten und der faradisch gereizten Seite sehr geringfügig ist, wie ich unten noch ausführlich darlegen werde, will ich dieses Stadium als Erschöpfungsstadium bezeichnen.

Zwischen diesen beiden Stadien liegt ein Übergangsstadium, welches allmählich aus dem ersteren sich entwickeln und im Laufe der Zeit in das dritte übergehen kann.

α) Sekretionsstadium.

Wie im physiologischen Teile beschrieben wurde, tritt die sehr starke Sekretion eines dünnflüssigen Speichels bei der chronischen Atropininjektion schon am zweiten bis sechsten Injektionstage, durchschnittlich am vierten Tage auf, erreicht in der zweiten Woche das Maximum und hält ziemlich lange an, wenn man bei dem Tiere in geeigneter Weise die Atropindarreichung fortsetzt.

Dementsprechend zeigen die Submaxillardrüsen derjenigen Tiere außerordentlich stark tätigen Zustand, welche nur geringe Mengen Atropin in kürzerer Zeit bekamen. Als solche seien die Drüsen von Katze Nr. 1, 7 und 8 erwähnt. Es soll aber als Ausnahme diejenige der Katze Nr. 6 auch zu diesem Stadium gezählt werden, welche sich trotz der langen Behandlungsdauer mit größeren Alkaloidmengen gleichsam im Anfangsstadium erhält.

Das Verhalten der Drüsenelemente, sowohl der Schleimzellen als auch der Halbmondzellen der Submaxillaris bei gewöhnlicher, mehr oder weniger intensiver Sekretion, habe ich schon oben genau beschrieben [1]).

---

1) H. Hitzker (29) reizte die sekretorischen Nerven an Hunden mit faradischem Strom und kam zu dem Schluß: Chordareizung ruft eine erhebliche Vergrößerung der Schleimzellen und serösen Zellen (Halbmondzellen!) hervor, dagegen Sympathikusreizung nur mäßige Schwellung bzw. Vergrößerung der Schleimzellen und eher Verkleinerung der serösen Zellen. Im Falle der vereinten Einwirkung beider Reize sollen die Schleimzellen stark anschwellen, ebenso die serösen Zellen sich vergrößern. Bei meinen Untersuchungen der normalen Submaxillaris der Katze fand ich bei kombinierter Reizung der Chorda und des Sympathikus die bedeutende Verkleinerung der Schleim- und Halbmondzellen, wie sie R. Heidenhain (23), Noll (66) u. a. m. beobachteten. Hitzkers (a. a. O., S. 502) Angabe über die Abnahme bis Verlust der Granulierung der Schleimzellen, sowie die Abnahme der Färbbarkeit bzw. Granulierung des Plasmas der Halbmondzellen (serösen Zellen des Autors) gibt keinen sicheren Anhaltspunkt über das wirkliche Verhalten der Sekretgranula der beiderlei Zellen bei der einfachen oder kombinierten Reizung der Chorda tympani und des Sympathikus, denn die von ihm angewandten Fixierungs- und Färbungsmethoden sind wenig geeignet, sicheren Aufschluß über das Verhalten der Granula zu liefern. Eine Wiederholung der sehr interessanten Versuche Hitzkers unter Verwendung geeigneter Fixierungs- und Färbungsmethoden sowohl als der Untersuchung frischer, überlebender Präparate wäre sehr wünschenswert; äußere Umstände, vor allem der Mangel an Material, haben mich verhindert, selbst diese Nachprüfung vorzunehmen.

Bei der Submaxillaris atropinisierter Katzen im Sekretionsstadium sind die Veränderungen des Gewebes ganz andere: die Alveolen sind deutlich vergrößert[1]). Sie zeigen fast ganz glatte Umrisse; die Drüsen nehmen in dieser Beziehung ein mehr ruhendes Aussehen an. Die einzelne Zelle erscheint entschieden größer, es enthält infolgedessen auch dasselbe Gesichtsfeld weniger zellige Elemente, als es für die normale Drüse der Fall ist. Diese Veränderungen erstrecken sich bei Katze Nr. 1 und 6 fast ganz gleichmäßig über das ganze Organ, bei Katze Nr. 7 und 8 sind sie wohl sehr ausgeprägt, aber nicht gleichmäßig in allen Läppchen vorhanden.

$\alpha\alpha$) Schleimzellen.

Es vergrößern sich die Schleimzellen entsprechend den Alveolen ziemlich stark, manchmal zur doppelten Größe der normalen; sie erscheinen infolge der starken Füllung mit Sekretgranulis wie aufgebläht oder angeschwollen. Allgemein gesagt, färben sie sich blaß, gleichwie die der normalen Drüse z. B. an T-Präparaten blaßblau, an F-P-Präparaten blaß graugelb.

Das Protoplasma erscheint als feines Netzwerk in dem Zellleibe, besonders deutlich an F-P- oder an E-Präparaten, während es an T-Präparaten, in der Mehrzahl der Zellen durch die Sekretgranula verdeckt, nicht deutlich sichtbar ist. In denjenigen Zellen, welche nur sehr blaßblaue homogene Schleimgranula enthalten, treten die ganz feinen grünen Fadenwerke jedoch deutlich zutage.

Auf dem Fadenwerke liegen spärliche feine Körner, welche mit Altmannscher Färbung rot, mit Toluidinblau tiefgrün sich tingieren. Außerdem sieht man noch etwas größere tiefblau oder violettblau gefärbte Körnchen auf den Protoplasmalamellen (Fig. 24 *A*), sie sind in manchen Zellen ziemlich reichlich, in vielen jedoch nur spärlich oder nicht vorhanden. Ähnliche Körnchen trifft man auch in den Halbmondzellen (Fig. 24 *R*). Nach ihrer Größe und Farbe sind sie als junge Schleimgranula anzusehen, welche aus der Protoplasmamasse neu gebildet werden; sie liegen im Protoplasma zwischen den — nicht fixierten — Sekrettropfen, erscheinen daher in fixierten Präparaten auf den Protoplasmalamellen; nachdem sie sich noch weiter entwickelt haben, füllen sie selbst die Protoplasmamaschen.

Bei Katze Nr. 6 sind die Protoplasmafäden in der basalen Hälfte mancher Zellen etwas verdichtet, während dies in anderen Fällen nicht zu sehen ist.

---

1) Die Beurteilung der Vergrößerung wurde durch Messung kontrolliert.

Was die uns hier am meisten interessierenden Elemente der Zellen, die Sekretgranula betrifft, so verhalten sich dieselben gegen die fixierende Flüssigkeit (M 2 C) nicht gleich. Sie sind größtenteils als sphärische Kügelchen ganz gut konserviert, ein kleiner Teil davon bildet aber eine mehr unregelmäßig geformte homogene Masse in den Protoplasmamaschen (Fig. 23*a*). Auffallend ist das Auftreten von Vakuolen in den Schleimzellen (Fig. 24*a*). Manchmal sieht man dieselben nur in der apikalen Zone der Zellen, manchmal durchsetzen sie die Zelle in ihrer ganzen Ausdehnung. Sie sind meist größer als die gut konservierten Granula. Bei Katze Nr. 7 sind solche Vakuolen am reichlichsten vorhanden, weniger zahlreich bei Katze Nr. 8 (Fig. 29) und sehr selten bei den übrigen zwei Katzen. Zwischen den Vakuolen ziehen die feinen Protoplasmalamellen hin. Das Kaliber der Schleimgranula ist auch ziemlich verschieden, doch hat ihre Größe, verglichen mit der der normalen, deutlich zugenommen. Außer den obengenannten, neugebildeten, kleinsten Schleimkörnchen, die noch auf den Protoplasmafäden liegen, werden kleinere sphärische, sich deutlich abhebende Granula in dem basalen Teile der Schleimzellen getroffen, wie in Fig. 24*u* ersichtlich. Sie haben das gleiche Aussehen wie die Körner in den Halbmondzellen (Fig. 24*R*); solche Schleimzellen befinden sich in der Submaxillaris bei Katze Nr. 7, besonders reichlich aber bei Nr. 8 (Fig. 7). Man könnte dieselben Übergangszellen nennen, nach dem Vorgange von Noll (66). Nach ihm sollen dieselben bei der kurz gereizten Submaxillardrüse reichlicher als bei der lange gereizten auftreten. Diese kleineren Schleimgranula färben sich wie die Körner in den Halbmondzellen mit Toluidinblau dunkelblau oder violettblau, mit Fuchsin-Pikrinsäure dunkel graugelb, während die größeren Granula in den übrigen Partien der Zellen blaßblau bzw. blaßgraugelb gefärbt sind. In der Submaxillaris der zwei Katzen Nr. 7 und 8 ist die nicht geringe Zahl von Schleimzellen von den kleineren, dunkel violettblau gefärbten Körnern gefüllt, welche von den Granulis der Halbmondzellen nicht mehr gut zu unterscheiden sind. Der Kern ist meistens etwas voluminöser als bei den normalen Zellen, rundlich oder zackig, und liegt an der Membrana propria, er färbt sich mit den verschiedenen Farbstoffen intensiv und gleichmäßig, läßt keine feinere Struktur im Innern sehen.

$\beta\beta$) Halbmondzellen.

In all den vier Fällen, wo die Drüsen sich im Sekretionsstadium befinden, lassen sich sowohl die Vergrößerung der Halbmonde als auch die deutlichen tinktoriellen Unterschiede zwischen denselben

und den Schleimzellen im allgemeinen sehr deutlich sehen, obwohl die einzelnen Fälle unter sich einige leichte Verschiedenheiten erkennen lassen. Bei zwei Katzen Nr. 7 und 8, deren Drüsen in mancher Hinsicht entschieden stärker tätig aussehen, als die der anderen zwei (Nr. 1 und 6), ist die Zunahme der Größe der Halbmonde auch ungleich stärker; sie sehen angeschwollen aus, sind mit Granulis gefüllt.

An T-Präparaten sieht man ein gleiches Verhalten der Halbmondgranula in bezug auf Größe und Färbbarkeit wie bei den Schleimgranulis. Im allgemeinen sind sie größer als in den normalen Kontrolldrüsen, und zwar in den Fällen Nr. 1 und 6 mehr gleichmäßig groß, während sie bei den anderen zwei Fällen ziemlich stark an Größe variieren. Neben denen von gewöhnlicher Größe — wie man sie in der normalen ruhenden Submaxillaris sieht — lassen sich sehr große und sehr kleine Körner erkennen, von denen die ersteren fast gleich groß sind wie die großen Schleimgranula, während die letzteren gleich groß oder etwas größer sind als die kleinsten Körner in den Schleimzellen, welche auf dem Protoplasmanetz liegen. Zwischen diesen beiden Extremen sind verschiedene Übergänge vorhanden. In der Farbe verhalten sie sich gleich wie die Schleimgranula, man kann verschiedene Stufen der Färbung sehen; in Fig. 23 und 24 kommen diese Verhältnisse sehr klar zum Ausdruck. Manchmal sind die Granula durch die fixierende Flüssigkeit nicht konserviert (Fig. 23*c*), und an ihrer Stelle liegen gefärbte, unregelmäßige Massen; bei Nr. 7 und 8 sind aber außerdem verschieden große helle Vakuolen in den Halbmondzellen sichtbar (Fig. 23*d*).

Das Protoplasma erscheint zwischen den Körnern als grünes Netzwerk, der Kern ist in der größten Zahl der Zellen klein, geschrumpft, färbt sich intensiv, läßt keine Details sehen, dagegen ist er in der Minderzahl derselben groß, blasig, rund, von blasser Farbe, enthält ein oder zwei Nukleolen und spärliche Chromatinsubstanz (Fig. 23*e*).

An F-P-Präparaten färben sich die Granula der Halbmonde, wie ich schon bei der Beschreibung der normalen Drüse erwähnte, dunkel graugelb, und zwischen denselben sieht man feine fuchsinophile Körner oder Körnerreihen, die spärlicher sind als die der normalen Drüse.

$\gamma\gamma$) Ausführungsgänge.

Die Veränderungen der Speichelröhren deuten in diesem Stadium auf eine äußerst lebhafte Tätigkeit der Zellen derselben hin, an welcher der Kern und das Protoplasma sich beteiligen. Der Kern vergrößert sich sehr stark, ist blasig, rund, sein Körperchen tritt sehr deutlich hervor, dagegen erscheint er ärmer an Chromatinsubstanz als

im normalen Zustand. Er färbt sich mit Fuchsin-Pikrin blaßgelb, während er normalerweise dunkel graugelb erscheint. Eine geringe Zahl von Kernen zeigt Schrumpfung und daher unregelmäßige Gestalt. Das Zellprotoplasma ist stark aufgelockert, die stäbchenförmige Anordnung der fuchsinophilen Körner ist nicht mehr sichtbar, und manchmal reichen die ganz wirr durcheinander gelagerten Körner fast bis zum inneren Rande der Zelle, doch ist ein solches Bild eher selten, gewöhnlich bleibt der innere Saum der Gänge blaß graugelb gefärbt. Die Zahl der fuchsinophilen Körner ist entschieden geringer als normal, und man sieht noch graugelbe Körner daneben. Sehr auffallend ist die Auflockerung des Protoplasmas im mittleren Abschnitt der Zelle, besonders stark in der Umgebung des Kernes. Die Maschen des netzartigen Protoplasmagerüstes werden hier immer größer und heller, und schließlich liegt der Kern in einem hellen Hof, so daß in seiner Nähe Körner gänzlich fehlen. In Fig. 26 sieht man einen schräg getroffenen Abschnitt des Speichelrohres, in dessen Zellen die Kerne von hellen Lücken umlagert sind. Man vergleiche damit Fig. 9. Die fuchsinophilen Körner sind wohl durch Durchtränkung des Zelleibes mit der Flüssigkeit auseinandergedrängt. Bei Katze Nr. 7 sind viele Fettropfen in der inneren und in der perinukleären Zone der Zellen vorhanden.

Solche hochgradige Veränderungen der Speichelgänge wurden nur bei Katze Nr. 7, etwas weniger starke bei Nr. 8 bemerkt; bei beiden traten sie gleichmäßig stark in der Drüse auf, dagegen sind sie bei den anderen zwei Fällen geringfügig und nur stellenweise sichtbar. Im allgemeinen kann man sagen, daß die auf starke Tätigkeit hinweisenden Zellveränderungen der Gänge mit solchen der Drüsenzellen parallel gehen.

Das Lumen der Gänge zeigt sich hier und da erweitert und mit dünnflüssigem Sekret erfüllt, häufig aber stark verengt, so daß die hohen Zellen sich fast berühren. Bei der Katze Nr. 7, deren Submaxillaris am stärksten tätig gewesen zu sein scheint, habe ich poly- und mononukleäre Leukocyten vereinzelt im Lumen der größeren und kleineren Gänge gefunden; die Durchwanderung solcher Zellen durch die Wand der Gänge konnte ich an einzelnen Stellen mit Sicherheit konstatieren.

$\delta\delta$) Interstitielles Gewebe.

In keinem Falle konnte ich Verdichtung des interstitiellen Bindegewebes nachweisen, ebensowenig die Infiltration mit Leukocyten, obwohl spärliche Plasmazellen und Leukocyten immer interalveolär zu sehen sind.

β) Übergangsstadium.

Von dem Material, welches mir für die histologische Untersuchung zur Verfügung gestanden hat, sind für die Submaxillaris vier Fälle als Übergangsstadium zu rechnen, von denen eine Katze (XVIa, Nr. 19) 10 Tage mit 130 mg Atropin, eine zweite (XVIa, Nr. 12) 24 Tage mit 130 mg Atropin, eine dritte (XVIa, Nr. 1) 24 Tage mit 850 mg Atropin, eine vierte (XVIa, Nr. 2) 30 Tage mit 766 mg Atropin injiziert wurde. Trotz der kürzeren Behandlungsdauer einerseits und der wenigen Menge Atropin andererseits zeigten die betreffenden Drüsen mehr oder minderstarke Veränderungen, welche sich dem ersten Stadium als weiterer Fortschritt des Prozesses anschließen; werden dieselben noch intensiver, so führt der Prozeß allmählich in den die letzte Periode der chronisch atropinisierten Drüsen charakterisierenden Erschöpfungszustand über. Diese Veränderungen der Drüsen sind aber so sehr ähnlich denen des letzten Stadiums, daß man unter Umständen annehmen kann, daß das zweite Stadium in sehr kurzer Zeit ablaufe, derart, daß die Drüsen von dem ersten rasch in das letzte Stadium übergehen. Allerdings lassen sich die Zeichen reger sekretorischer Vorgänge in dem Gewebe der Submaxillaris deutlich verfolgen, wie man sie gemäß der experimentell erzeugten Speichelsekretion erwarten kann.

Diejenigen Vergrößerungen der Alveolen, welche wir in der Submaxillaris des ersten Stadiums gesehen haben, können wir hier nicht mehr finden, sondern die Alveolen sind weder größer noch kleiner als die der normalen ruhenden Drüse; bei einem Falle (XVIa, Nr. 19) sind an ihnen unregelmäßige Umrisse deutlich zu sehen, ein Umstand, der vornehmlich für das dritte Stadium charakteristisch ist. Während sich in dem ersten Stadium die Randzellenkomplexe von den zentralen Zellen scharf unterscheiden, ist jetzt eine Differenz zwischen beiden Zellengruppen nicht mehr erkennbar, oder nicht mehr deutlich. Alle Elemente der Drüse, das heißt Schleimzellen und Halbmondzellen, färben sich gleichmäßig, z. B. in der Toduidinblaufärbung tief blau, in der Fuchsin-Pikrinsäurefärbung tief graugelb, so daß die Drüse bei schwacher Vergrößerung mit einer einfachen Schleimdrüse, wie z. B. mit einer Gl. orbitalis oder buccalis, verwechselt werden kann. In dieser Beziehung verhält sich die atropinisierte Submaxillaris ähnlich wie die faradisch gereizte tätige Drüse.

$\alpha\alpha$) Drüsenzellen.

Entsprechend der unveränderten Größe der Alveolen kann man keine Vergrößerung der Randzellenkomplexe oder der zentralen Zellen

konstatieren. Die Granula der letzteren Zellen sind noch ziemlich groß, aber mit den entsprechenden des ersten Stadiums verglichen, bedeutend verkleinert. Sie sind als sphärische Körner ganz gut erhalten, nur in wenigen Zellen der Katze XVIa, Nr. 19 und 2 zerstört und als Gerinnsel fixiert. An T-Präparaten färben sie sich ganz tief blau, wie man solche in den Halbmondzellen der normalen ruhenden Submaxillaris und in den Schleimzellen der gereizten Drüse gesehen hat. Ihre Größe ist auch etwas wechselnd, aber sie sind im allgemeinen doch mehr gleichmäßig groß sowohl in verschiedenen Zellen als auch in ein und derselben Zelle. Da sie den Zelleib in ganzer Ausdehnung erfüllen, kann man das dazwischen liegende Protoplasmagerüst nur undeutlich erkennen. In den Zellen der Drüse von Katze XVIa, Nr. 1 zeigen sich vereinzelnd verschieden große, und meist rundliche Vakuolen, deren Inhalt sehr gering und blaßblau gefärbt ist, welche neben den gut konservierten Körnern, meist in der inneren Hälfte, manchmal aber auch den ganzen Leib der Zelle erfüllen.

An F-P-Präparaten heben sich zwischen den dunkel graugelben Körnern die roten Netzwerke deutlich ab, welche in ihrem Verlaufe nicht wenige fuchsinophile Körnchen enthalten. Bei Katze XVIa, Nr. 19 erscheinen diese Protoplasmalamellen in der basalen Hälfte der Zellen auffallend dick, welche sich mit dem ganz rot gefärbten, zackigen Kern verbinden.

Der Kern ist ziemlich voluminös, oval oder rundlich, manchmal zackig, liegt aber meistens an der Membrana propria. In ihm lassen sich feinere Strukturdetails nicht erkennen.

Von der oben beschriebenen Beschaffenheit der zentralen Zellen weicht die der Randzellenkomplexe kaum ab; die Granula, welche auch hier die ganze Zelle füllen, sind gleichmäßig groß, erscheinen nur wenig kleiner wie die der Schleimzellen, in manchen Zellen bei den Fällen XVIa, Nr. 1 und 19, oder gleich groß bei Fall XVIa, Nr. 12 (Fig. 10). Hier kann man aber — außer vereinzelten bei Fall XVIa, Nr. 1 — nirgends Vakuolen finden.

Das Verhältnis des Protoplasmas und des Kernes ist auch ganz gleich wie bei den zentralen Zellen, so daß bei Katze XVIa, Nr. 19 das rote Netzwerk in den F-P-Präparaten sehr deutlich dicker erscheint als das in den Zellen der normalen Drüse.

ββ) Ausführungsgänge.

Die prägnanten sekretorischen Erscheinungen der Zellen der Speichelröhren lassen sich hier auch in gleichem Grade wie bei der ersten Periode erkennen, sie sind aber in den einzelnen Fällen unter

sich recht verschieden. Am stärksten treten sie bei der Katze XVIa, Nr. 12 auf, während sie bei der Katze XVIa, Nr. 19 fast gar nicht zu bemerken sind, vielmehr zeigen die Gänge der letzteren Veränderungen, die denen im letzten Stadium recht ähnlich sind. Man sieht nämlich bei der Katze XVIa, Nr. 12 eine ziemlich starke Auflockerung des Protoplasmas, so daß sich schließlich große Vakuolen im Leibe der Zelle bilden, wie ich dies oben bei Katze Nr. 7 eingehend geschildert habe.

Außer der unregelmäßigen Anordnung der roten Körner in den Zellen der F-P-Präparate — man trifft nämlich in dem basalen Teile der Zellen nur hier und da Spuren von Streifung bzw. von Granulareihen — scheint die Tingierbarkeit derselben mit Fuchsin stark verringert zu sein, denn sie färben sich meistens nur schwach rot oder rotgelb, während die Kerne der Zellen tief rot gefärbt sind. Die Vakuolen, welche in der Umgebung des Kernes, meistens zwischen dem letzteren und dem innneren Saum, manchmal aber auch nur im basalen Teile liegen, sind von verschiedener Größe und unregelmäßiger Gestalt (Fig. 52). Der Kern wird durch dieselben nach der anderen Seite gedrängt, nimmt Halbmond- oder Schalenform an. In der Zelle liegen gewöhnlich mehrere Vakuolen nebeneinander, durch ganz feine schwach rotgelb gefärbte Fäden begrenzt, welche bei genauer Beobachtung von kleineren Körnchen gebildet zu sein scheinen.

Eine verdichtete Wandung ist bei ihnen nicht erkennbar. Die Kerne der nicht oder wenig vakuolisierten Zellen sind meistens stark aufgebläht und chromatinarm, in ihnen sind ein oder zwei Kernkörperchen sichtbar. Ein Nachrücken derselben nach dem Lumen zu läßt sich nicht deutlich sehen. Bei der Katze XVIa, Nr. 1 erscheinen die meist ziemlich kleinen Vakuolen in sehr großer Zahl, aber die Veränderungen des Kernes sind nicht so auffallend. Es ist noch auf eine merkwürdige Veränderung der Speichelröhren bei Katze XVIa, Nr. 12, auch bei einem Kätzchen (XVIa, Nr. 2) teilweise, aufmerksam zu machen; das ist nämlich das Auftreten heller Hohlräume rings um den Ausführungsgang herum. Wie aus Fig. 11, welche einen kleinen Teil vom Speichelrohr wiedergibt, ersichtlich, läßt sich ein sehr breiter Raum zwischen den Zellen und der Membrana propria des Ganges erkennen, es hat den Anschein, als ob eine starke Ansammlung von Flüssigkeit erstere von der letzteren verdrängt hätte. In diesem Raume, welcher stellenweise durch das Aufsitzen einzelner Zellen auf der Membrana propria unterbrochen wird, sieht man ganz feine fibrilläre Massen, welche nach innen der Basis der Zellen an-

haften und nach außen manchmal frei im Raume schwimmen und meistens die Membrana propria erreichen. In denselben kann man keine feinere Struktur nachweisen. Es ist nicht sicher zu bestimmen, ob diese fadenartigen Gebilde die Fortsätze der Zellen darstellen, welche Kolossow (33) als Verbindungsfäden zwischen Zellen und Membrana propria annahm, oder ob es sich nur um eine geronnene Masse darin gestauter Lymphe handelt. Nach dem Aussehen der Fäden läßt sich keine Entscheidung für die eine oder die andere Annahme treffen. Es scheinen die Epithelzellen infolge der gewaltigen Flüssigkeitsansammlung die normalen Verbindungen mit der Membrana propria verloren zu haben, abgesehen von denjenigen Zellen, welche noch fest auf der letzteren sitzend gefunden werden. Es fehlen hier aber jegliche Zeichen von seiten der Zellen, welche beweisen könnten, daß die Epithelzellen infolge des verlorenen Zusammenhanges mit der Membrana propria zugrunde gehen; man muß daher annehmen, daß das Bild dieser höchst merkwürdigen Raumbildung nicht so sehr eine Zerstörungserscheinung der Epithelien der Speichelröhre anzeigt und nicht auf eine Abstoßung derselben in das Lumen hinweist, der dann die Ausscheidung mit dem Sekret nach außen folgen würde, sondern eher anzusehen ist als verursacht durch eine hochgradige Stauung von Lymphe. Es ist schon von mehreren Autoren eine Lymphstauung zwischen den Epithelien und der Membrana propria nachgewiesen worden. Retzius (76) hat auch durch die Injektion von Flüssigkeit (Farblösung) gezeigt, daß das Lumen der Drüsenschläuche durch feine Kapillaren mit diesem Raum in Verbindung steht.

Obwohl viele Autoren, welche die Veränderungen der Speichelröhren sowohl nach starker Sekretstauung infolge der Unterbindung der Ausführungsgänge (R. Heidenhain 23, Maximow 51) als auch bei lebhafter Sekretion, erzeugt durch elektrische Reizung der sekretorischen Nerven oder infolge von Pilokarpininjektion, beobachteten (Mislawsky und Smirnow 62, R. Krause 34, Altmann 1, Maximow a. a. O.), so vermißte ich doch bei ihnen Angaben über eine, der von mir oben beschriebenen, ähnliche Erscheinung; da andererseits dieselbe mir nur in zwei Fällen unter zwölf Beobachtungen aufstieß und weiterhin ich sie niemals bei den anderen Speicheldrüsen, welche von derselben Katze und den übrigen Atropinkatzen stammten, nachweisen konnte, so ist eine sichere Erklärung derselben hier kaum zu geben.

Jedenfalls ist es nicht unwahrscheinlich, anzunehmen, daß durch die rege Sekretion der Epithelzellen des Speichelrohres eine lebhafte Strömung der Lymphe hervorgerufen worden ist. Es sei aber gleich

bemerkt, daß für die Entstehung der Räume auch die wasserentziehende Wirkung der angewandten Fixierungsmittel (2 %ige NaCl-Osmiumsäurelösung, und nachfolgende Spülung mit 2 %iger NaCl-Lösung) eine Rolle gespielt hat. Jedoch kann die Bildung solcher Hohlräume nicht allein auf die Schrumpfung der Drüsenelemente zurückgeführt werden, denn solche Veränderungen fehlten in den anderen gleichzeitig mit derselben Fixierungsflüssigkeit behandelten Speicheldrüsen durchaus.

Die leichte Erweiterung des Lumens der meisten kleineren Speichelröhren wurde in allen drei Fällen häufig beobachtet; es enthielt geringe Mengen ziemlich dickflüssigen Sekretes.

γγ) Interstitielles Gewebe.

In diesem Stadium gibt es nichts Besonderes, alles ist gleich dem ersten Stadium.

γ) Erschöpfungsstadium.

Auch in diesem Stadium macht sich das im vorigen Abschnitt Gesagte geltend; d. h. es treten bei dem empfindlicheren Tiere die Veränderungen der letzten Periode früher auf als bei dem widerstandsfähigeren. Von den zu diesem Stadium gehörigen vier Fällen (Nr. 2, 3, 4 und XV) zeigte eine Katze (Nr. 4) schon am 19. Tage nach der ersten Injektion des Atropins fast dieselben Veränderungen wie sie die Drüsen der am längsten behandelten aufwiesen (Nr. 2: 122 Tage). Man muß also annehmen, daß bei ihnen das zweite Stadium in verhältnismäßig kurzer Zeit in das letzte Stadium übergeht und, nachdem der sich in der Drüse abspielende Prozeß einen gewissen Grad erreicht hat, bleibt er ziemlich lange stationär; immerhin werden die stärksten Alterationen der Drüse bei denjenigen Fällen gesehen, welche am längsten mit größter Dosis injiziert wurden.

Daß die Submaxillaris in diesem letzten Stadium die Fähigkeit Sekret zu bilden nicht verloren hat, sondern daß sie sogar in einem ziemlich lebhaft tätigen Zustande bleibt, geht aus den Schilderungen über den Verlauf der Versuche hervor; aber auch die mikroskopischen Befunde zeigen dies, denn sie bieten sehr ähnliche Veränderungen dar, wie man sie bei der elektrisch gereizten Submaxillaris der Kontrollkatze sieht.

Wie bei der letzteren, zeigten sich die starken Verkleinerungen und die ziemlich hochgradige, unregelmäßige Konturierung der Alveolen: die bekannten Erscheinungen der tätigen Submaxillaris. Die mit Toluidinblau gefärbten Drüsen erscheinen gleichmäßig opakblau,

bei schwacher Vergrößerung keinen Unterschied zwischen Randzellenkomplexen und zentralen Zellen zeigend. Obwohl die ganzen Drüsen in allen vier Fällen fast gleichmäßig von solchen Veränderungen betroffen worden sind, bleiben einige Alveolen hier und da noch in dem zweiten Stadium stehen.

Wie weit die Alteration des Drüsengewebes der Submaxillaris bei chronischer Atropininjektion gehen mag, ob ebenso hochgradige Zerstörungserscheinungen wie die weiter unten an den Orbital- bzw. Bukkaldrüsen zu schildernden sich entwickeln können, Erscheinungen, die wohl als echte atrophische Veränderungen der Drüsenelemente zu bezeichnen sind, vermag ich aus meinen Beobachtungen nicht zu entscheiden.

$\alpha\alpha$) Drüsenzellen.

Von seiten der Schleimzellen sind die Veränderungen zu charakterisieren als quantitativ weiteres Fortschreiten in gleicher Richtung wie bei dem vorigen Stadium. Die Verkleinerung derselben ist in manchen Alveolen sehr stark ausgeprägt, während sie in vielen anderen nicht auffallend ist. Die mit Toluidinblau opakblau gefärbten Schleimkörner, welche die Zellen bis auf den Kern füllen, sind sehr klein, liegen dicht nebeneinander und verdecken die Protoplasmalamellen. Die Konservierung derselben durch die fixierende Flüssigkeit ist entschieden besser als bei dem ersten und zweiten Stadium; das grob netzförmige Niederschlagen der von zerstörten Granulis stammenden Schleimmassen auf dem Protoplasmanetzwerke ist nur ausnahmsweise ab und zu zu sehen. Bei Katze Nr. 4 heben sich die Sekretkörner nicht als scharf abgegrenzte Kügelchen in den sehr deutlich hervortretenden kleinen Maschen ab, sondern sie erfüllen diese mehr als schwach blaue Masse. An F-P-Präparaten treten die Protoplasmalamellen als sehr feine rote Netzwerke hervor, welche in nicht wenigen Zellen eine verdichtete rote Masse bilden, die aus einem etwas dickeren Netze besteht. Die fuchsinophilen Körnchen sind meist sehr spärlich. Charakteristisch für dieses Stadium sind die Veränderungen der Halbmonde. Während die verkleinerten Schleimzellen immer noch mit Sekretgranulis gefüllt sind, ist die Abnahme des Granulagehaltes und des Umfanges der Halbmonde sehr ausgeprägt. Der normalerweise bei der Katze ziemlich große Halbmond liegt jetzt als eine schmale Kappe mit stark unregelmäßigen Konturen auf dem Alveolus. Die Grenze der einzelnen Zellen ist an T-Präparaten nicht immer deutlich als eine grüne Linie erkennbar, wie man sie bei der normalen Submaxillaris sieht, an F-P-Präparaten aber gar nicht sichtbar. Neben den verhältnismäßig größeren Halbmondzellen findet man manchmal

so kleine, daß nur eine geringe Menge Protoplasma um den Kern herum gelagert ist. Was die Granula derselben anbetrifft, so sind sie im allgemeinen sehr klein und an Zahl vermindert. In vielen Zellen sind sie gleich groß wie die Granula der Schleimzellen, in der größten Zahl der Zellen jedoch bedeutend kleiner als die letzteren, manchmal sehen sie staubartig aus (Fig. 12). Im allgemeinen liegen größere und kleinere nebeneinander in ein und derselben Zelle. Während die meisten Granula sich tief blau färben, wie die der Schleimzellen, sieht man daneben noch blaugrüne oder tiefgrüne Körner, wie sie in der Retrolingualis vorkommen. Hier erkennt man auch den Übergang der Schleimgranula aus den Protoplasmakörnchen, welch letztere mit der Toluidinblaufärbung stets nur grün oder gelbgrün sich tingieren. Bemerkenswert ist die Verminderung und Anordnung der Granula der Halbmondzellen. Wie ich bei der faradisch gereizten Submaxillaris der Kontrollkatze beschrieben habe, trifft man auch hier die mit denselben gefüllten Zellen sehr selten, hingegen diejenigen mit ganz spärlichen feinen Körnern als Regel. Die Fig. 13 gibt ein typisches Bild von solchen. Die Anordnung der Körner ist auch ganz anders als normal. In vielen Zellen liegen sie zerstreut, in anderen meist dicht an der Oberfläche der Zelle zusammengedrängt. Ein solches Bild kann man gewöhnlich nur an der Retrolingualis sehen, wie ich unten schildern werde. Das Protoplasma hat verhältnismäßig zugenommen, füllt als grüne Masse den Zwischenraum zwischen den blauen Körnern, erscheint in den dünnen Schnitten als feine grüne Körnchen.

An F-P-Präparaten zeigen sich die Sekretgranula der Halbmonde dunkel graugelb, gleich wie die der Schleimzellen; das Protoplasma repräsentiert bald eine diffus rot gefärbte Masse, bald die groben Netze von Fäden, zwischen denen die Körner liegen (Fig. 14). Die Kerne der Halbmondzellen und Schleimzellen sind meist rund, oval, liegen bei den letzteren an der Membrana propria. Kernkörperchen sind nicht zu sehen. Bei Katze Nr. 2 und 3 werden verschieden große, meist aber kleine Vakuolen in den Halbmonden bemerkt, welche häufig den ganzen Zelleib einnehmen und den Kern nach der Seite gedrückt haben.

$\beta\beta$) Ausführungsgänge.

Gleichzeitig mit der Schrumpfung der Drüsenzellen läßt sich eine solche auch an den Ausführungsgängen bemerken. Ziemlich starke Ausbuchtungen der äußeren Ränder derselben fallen zuerst ins Auge, zugleich bemerkt man eine Verkleinerung der Epithelzellen der Speichelröhren. Sie sind sehr schlank und aneinander gedrückt.

An F-P-Präparaten sind die Reihen der roten Körnchen nicht mehr zu sehen; diese liegen ohne Ordnung zerstreut, doch ist diejenige Auflockerung des Protoplasmas nicht erkennbar, welche bei dem zweiten Stadium noch deutlich vorhanden ist. An den Kernen sind keine Besonderheiten zu konstatieren, manche von denselben sind chromatinreich, manche sind chromatinarm, sie lassen einen Nukleolus erkennen.

Die Lumina der Gänge sind nur stellenweise etwas erweitert, enthalten dickflüssiges, tiefblau sich färbendes Sekret.

$\gamma\gamma$) Interstitielles Gewebe.

Wie im vorigen Stadium ist keine Vermehrung des Bindegewebes und keine Infiltration der zelligen Elemente nachzuweisen, außer vereinzelten Plasmazellen und Lymphocyten.

b) Die gereizte Seite.

α) Veränderungen der Submaxillaris der Katze infolge der elektrischen Reizung der Nerven.

Ich erwartete an der Submaxillaris der chronisch atropinisierten Katzen infolge der faradischen Reizung der sekretorischen Nerven, welche beim Experiment annähernd normal erregbar waren, ähnliche Veränderungen zu finden, wie sie bei der entsprechenden normalen Drüse unter gleichen Bedingungen konstatiert werden können; die mikroskopischen Untersuchungen solcher Submaxillardrüsen wiesen aber ganz andere Resultate auf.

Die Schrumpfung der Alveolen ist nur bei Katze Nr. 8 deutlich ausgesprochen, bei Katze Nr. 1 und 7 unbedeutend und bei den übrigen drei Fällen, Nr. 2, 6 und XVIa, Nr. 1 nicht bemerkbar. Der deutliche Unterschied zwischen Schleim- und Halbmondzellen ist nach wie vor der Reizung unverändert zu sehen, aber nur bei den vier Fällen, deren Drüsen auf der nicht gereizten Seite solche Unterschiede sehen lassen, wie sie schon oben beschrieben worden sind. In solchen Drüsen sind die Schleimzellen ebenfalls blaßblau, wie auf der anderen Seite, während die Halbmonde im allgemeinen tiefblaue Farbe annehmen.

Die Sekretgranula der Schleimzellen, welche besser konservierbar sind als die der ungereizten Drüse, sind ein wenig verkleinert. In den Schleimzellen der Katze Nr. 7 und 8 sind die Vakuolen bedeutend vermehrt, und man sieht hier und da Zellen, deren Binnenraum ganz von Vakuolen eingenommen ist, deren Kerne stark an die Basis gedrückt wurden; nur eine ganz spärliche schwachblau

gefärbte fädige Masse ist zwischen den Vakuolen geblieben. Die Protoplasmanetzwerke erscheinen in vielen Zellen bei F-P-Präparaten in der basalen Zellhälfte verdickt, aber im großen und ganzen sind sie unverändert geblieben; gleiches gilt auch von den fuchsinophilen Körnchen.

Was die Halbmonde anbelangt, so zeigen die Granula derselben starke Veränderungen. Bei Katze Nr. 2 (Erschöpfungsstadium), deren Halbmonde auf der ungereizten Seite auf ein Minimum reduziert sind und sehr spärliche Körner aufweisen, wurden sie fast alle protoplasmatisch (körnerfrei) (Fig. 15), nur hie und da zeigen sich unveränderte Zellen. Außerdem traten viele, meist kleine Vakuolen auf; solche Verminderung der Granula ist auch bei Katze Nr. 1, 6 und 8 in geringem Umfang sichtbar, während sie bei Katze XVIa, Nr. 1 und 7 nicht deutlich zu konstatieren ist.

In den Ausführungsgängen haben die Veränderungen an Intensität zugenommen; bei den Drüsen, deren Speichelröhren starke Auflockerung der Zellen zeigten, steigerte sich die letztere noch mehr. Jedoch ist bei Katze Nr. 2 und bei XVIa, Nr. 1 keine Spur derselben sichtbar. In allen Drüsen sind die Ausführungsgänge aber ziemlich stark erweitert und enthalten reichlich dickflüssiges Sekret. Am interstitiellen Gewebe sind keine Besonderheiten zu konstatieren.

β) Die Wirkung des Pilokarpins auf die Gl. submaxillaris der atropinisierten Katze.

In der Submaxillaris traten die typischen Zerstörungserscheinungen neben den schon oben angeführten Veränderungen der Drüsen auf. Es ist eine weitere Verkleinerung der Alveolen bzw. der Schleim- und Halbmondzellen nicht mehr zu bemerken, im Vergleich mit der Drüse der nicht gereizten Seite, was beweist, daß die Submaxillaris der betreffenden Fälle (Katze Nr. 3 und 4) sich schon im Erschöpfungsstadium befindet, wie ich oben betont habe. Die sphärischen Schleimgranula füllen die Zellen in ganzer Ausdehnung, und die feinen Protoplasmalamellen weisen keine bedeutendere Verdickung auf. Ebensowenig sind die fuchsinophilen Körnchen an F-P-Präparaten vermehrt. In vielen Schleimzellen erscheint nun starke Vakuolenbildung, diese füllen bald den ganzen Zelleib und dementsprechend sind dann die Reste von Schleimsubstanz zwischen denselben als feine oder grobe Netzwerke sichtbar; in manchen Zellen treten die Vakuolen jedoch nur in geringerer Zahl auf. Ihre Größe ist auch sehr verschieden. In den Halbmonden, welche auf der nicht gereizten Seite nur ganz spärlich feine Granula aufwiesen und auf ein Minimum

reduziert sind, kann man fast gar keine Granula beobachten, die Zellen sind in eine schmale Protoplasmamasse umgewandelt, welche an T-Präparaten grüngelb gefärbt ist, und in denselben sind Vakuolen von verschiedener Größe und Zahl aufgetreten, welche den Kern manchmal in eine Ecke der Zelle gedrängt haben. Oft sind die Halbmonde gleichsam in einen leeren Sack umgewandelt, welcher sehr unregelmäßige Form annimmt.

Oft sieht man einen ganzen Alveolus von Vakuolen stark durchlöchert.

Die Lumina der Alveolen und der Ausführungsgänge sind oft enorm erweitert und enthalten geringe Menge Sekret. Auch in den Zellen der Ausführungsgänge trifft man herdweise starke Vakuolisation. Solche Veränderungen treten aber im Gewebe der Submaxillaris sehr ungleichmäßig auf, so daß neben den stark beschädigten Stellen sich ganz intakte Bezirke befinden.

Auch ist es in einzelnen Fällen verschieden, sie sind bei Katze Nr. 3 hochgradig, dagegen bei Katze Nr. 4 in sehr geringer Menge zu beobachten.

3. Die Gl. submaxillaris des chronisch atropinisierten Hundes.

Die Veränderungen der Submaxillaris der lange mit Atropin behandelten Hunde — nur zwei solcher Fälle habe ich zur Verfügung — gleichen im allgemeinen den bei den Katzen beobachteten. Es ist aber nicht leicht, dieselben genau zu konstatieren, denn beim Hunde sind die Halbmonde sehr wenig entwickelt und klein, sie enthalten auch im normalen Zustand (Kontrolltier) nur wenige Vorstufen der Schleimgranula, welche sich mit Toluidinblau opakblau färben, so daß der Unterschied zwischen den normalen und veränderten Halbmonden nicht so auffallend ist wie bei der Katze.

Auf der nicht gereizten Seite zeigt die Submaxillaris eine Verkleinerung der Alveolen mit unregelmäßigem Kontur, welche in einem Fall (Hündin XV) stärker als beim anderen (Hund Nr. 9) ausfällt. Dementsprechend sind die Schleimzellen kleiner als die der Kontrolle, aber die Differenz ist nicht bedeutend. Die Granula derselben nehmen blaßblaue Farbe an bei T-Präparaten, treten in vielen Zellen als sphärische Kügelchen deutlich hervor, sind aber in manchen Zellen zerstört infolge der unvollkommenen Fixation, doch ist sie in dieser Beziehung viel besser als bei der normalen Submaxillaris.

Die Protoplasmalamellen sind nicht verdickt, sie zeigen sich deutlich an F-P-Präparaten als feine rote Netzwerke. Der Kern ist

oval oder rund, im allgemeinen voluminös. Die größte Zahl der Halbmonde, welche betreffs der Größe keinen erheblichen Unterschied gegen die Kontrolle zeigen, läßt sich nur als grüne protoplasmatische Masse erkennen, deren Kerne meist rund sind und einen großen Nukleolus besitzen. In dem Halbmond sieht man an T-Präparaten keine opak- oder violettblauen Körner, sondern nur gelbgrüne feine Protoplasmakörnchen, welche an F-P-Präparaten rotgelb oder rot, an Eisenhämatoxylin-Rubinpräparaten sich schwarz färben, wie die Körnchen der Zellen der Speichelröhren. Nur in ganz vereinzelten Halbmondzellen kann man wenige blaue oder grünblaue Körner konstatieren. Ab und zu sieht man kleine Vakuolen darin.

Das Lumen des Alveolus ist hier und da erweitert; sehr weit zeigen sich die Lumina der Speichelröhren, welche reichlich dünnflüssiges Sekret enthalten; die Zylinderzellen der Gänge sind manchmal stark abgeplattet, werden kubisch oder liegen dachziegelartig übereinander. Stärkere Auflockerung derselben ist nicht nachzuweisen.

Auf der faradisch gereizten Seite sind deutliche Veränderungen zu verzeichnen, insofern man eine stärkere Schrumpfung der Drüsenschläuche, engere Maschen der Protoplasmanetzwerke und eine Vermehrung der Vakuolen in den Halbmondzellen, beobachten kann, wie dies bei der Submaxillaris der Katze der Fall ist.

Im interstitiellen Gewebe sind vereinzelte Plasmazellen sichtbar, eine nennenswerte Infiltration mit zelligen Elementen ist jedoch nicht zu erkennen.

B. Gl. retrolingualis.

1. Einige Vorbemerkungen über die normale Retrolingualis der Katze.

Seitdem Beyer (4) zuerst die Aufmerksamkeit auf dieses Objekt gelenkt hat, wurden mehrere Beschreibungen über den feineren Bau der Gl. retrolingualis veröffentlicht (Stöhr 80, Seidenmann 77, Langley 41). Maximow (51) studierte besonders eingehend die Retrolingualis des Hundes im Normalzustand und nach dem Durchschneiden der Chorda tympani. Er nahm in dieser Drüse, gleichwie in der Submaxillaris des Hundes, zwei verschiedene Drüsenelemente an, das heißt Schleimzellen und seröse Zellen. Dagegen meinten Noll (66) und Metzner (52), daß die letzteren Zellarten nichts anderes seien als die sekretleeren Schleimzellen, wie auch Stöhr angab. Im folgenden möchte ich über die Resultate meiner Untersuchung der normalen Retrolingualis berichten, beschränke mich aber auf die Beschreibung fixierter Präparate, denn bei der mikroskopischen

Untersuchung der überlebenden normalen Retrolingualis der Katze habe ich Neues nicht konstatiert, kann vielmehr die Angaben von Noll und Metzner bestätigen.

An mit Eisenalaun-Toluidinblau gefärbten M2C-Präparaten der ruhenden Retrolingualis der Katze fand der letztere Autor zwei Arten von Zellen; die einen sind solche, welche mit blassen Schleimgranulis ganz oder zum größten Teil erfüllt sind, die andern weisen keine Schleimgranula auf, wohl aber lassen sie in ihrem homogenen Protoplasma hier und da blaßgrüne oder grünblaue Granula erkennen. Ich will über diese von Metzner beschriebenen blaßgrünen oder grünblauen Granula etwas eingehender berichten.

In meinen gleichfalls mit Toluidinblau gefärbten Präparaten der normalen — aber nur relativ ruhenden — Retrolingualis kommen die grünen protoplasmatischen Zellen mit tiefgrünen oder grünblauen Granulis zahlreich vor. Die Fig. 16 stellt einen Teil von einem solchen typischen Alveolus dar. Neben den gewöhnlichen Schleimzellen mit blaßblau gefärbten Granulis finden sich grüne Zellen, welche den Endteil des Tubulus erfüllen. Man sieht im Zelleib solcher Zellen außer den blaßgrünen Protoplasmakörnern tiefgrüne oder grünblaue Körner, welche in ihrer Größe mit den Protoplasmakörnern gleich sind und bald den größten Teil der Zelle, bald nur die innere apikale Zone einnehmen. Fig. 17 gibt einen Teil des Alveolus der gleichen Serie in starker Vergrößerung wieder. Zelle *a* ist eine gewöhnliche Schleimzelle, deren Granula mehr oder minder blaßblau gefärbt sind. In der Zelle *b* sieht man zahlreiche feine dunkelblaue Körner, welche außer in der inneren Zone der Zelle noch lateral und unterhalb des Kernes zu finden sind. Ihrer Größe und Lage nach entsprechen die Granula der Zelle *c* denen der Zelle *b*, aber sie sind dunkelgrün oder grünblau. Den Übergang des Farbtons der Granula der Zelle *b* zu dem der Zelle *c* kann man deutlich konstatieren, andererseits denjenigen der Granula der Zelle *c* zu den gelbgrünen Protoplasmakörnern. Wurden die Präparate mit Toluidinblau gefärbt, ohne mit Alkohol zu differenzieren, sondern nur mit destilliertem Wasser gespült, oder in der Farblösung ohne Wasserspülung mikroskopiert, so treten die letztgenannten Granula in der dunkel violettroten Farbe deutlich hervor, wie aus Fig. 18 ersichtlich; dabei färben sich fertige Schleimgranula schön rot, während die gelbgrünen Protoplasmakörner entweder gelbgrün bleiben oder sich ganz schwach rot färben lassen. Dagegen nehmen die Granula der serösen Zellen — wie der Parotis oder im Pankreas — niemals unter der gleichen Behandlung den roten oder violettroten Farbton an,

sondern bleiben stets grün oder gelbgrün, wie mir vielfältige Versuche zeigten. Aus diesem Umstand geht hervor, daß die feinen Granula der grünen Zellen der Retrolingualis der Katze in innigem Zusammenhang stehen mit den fertigen Schleimgranulis einerseits und auch mit den Protoplasmakörnern andererseits.

Daß die eben beschriebenen Zellen mit den von Metzner (a. a. O.) erwähnten identisch sind, ist ohne weiteres deutlich. Er faßte sie als Schleimzellen auf, äußerte sich aber in bezug darauf sehr zurückhaltend; »ob dies Schleimzellen sind, welche im Stadium der Umbildung der Protoplasmagranula zu Granulis mit Schleimreaktion sind oder besondere Zellen anderer Funktion, kann ich vorläufig nicht entscheiden« (a. a. O., S. 947). Soweit ich aus meinen Beobachtungen schließen kann, möchte ich diese protoplasmatischen Zellen als junge Schleimzellen betrachten, welche, wie Metzner meinte, im Stadium der Umbildung der Protoplasmagranula zu Granulis mit Schleimreaktion stehen. Solche junge Schleimgranula kann man nicht nur in der Retrolingualis der normalen Katze, sondern auch in den reinen Schleimdrüsen der lange atropinisierten Katze, wie z. B. der Buccalis oder Orbitalis nachweisen (Fig. 38), worauf ich weiter unten zurückkommen werde.

In solchen jungen Schleimzellen kann man die Entstehung und das Wachstum der Schleimgranula sehr genau verfolgen. Sie entstehen zuerst in der Umgebung des Kernes als ganz feine Körner, welche aber hie und da schon typische Schleimvorstufenreaktion zeigen können, d. h. etwas blaue Farbennuance annehmen. Je reifer sie werden, desto größer werden sie und rücken nach der Spitze der Zelle zu (Fig. 17*b* und *c*, Fig. 19), und zugleich geht ihre Farbe allmählich in dunkelblau über. Diese Veränderungen sind doch wohl der Ausdruck der chemischen Umwandlungen, welche sie bei ihrer Ausbildung zu fertigen Schleimgranulis durchmachen. Ob das Wachstum der Granula zum Teil durch Verschmelzung mehrerer sich vollzieht, wie M. Heidenhain (S. 360) annimmt, kann ich nicht entscheiden. M. Heidenhain (25) beobachtete junge Schleimgranula in den Becherzellen des Darmes vom Salamander, seine hiervon gegebenen schönen Bilder (Fig. 21) zeigen aber ähnliche Verhältnisse der Entstehung der Schleimgranula wie die in der Retrolingualis der Katze soeben beschriebenen. Arnold (2) beschreibt auch ähnliche Entstehung der Schleimgranula aus protoplasmatischen Körnern.

In den fixierten Präparaten der faradisch gereizten Retrolingualis der normalen Katze fallen die stark erweiterten Lumina der Alveolen

auf, ein bekanntes Bild, welches nach der ersten Beobachtung Beyers (4) auch von vielen Autoren (R. Heidenhain a. a. O., Noll a. a. O. und Metzner a. a. O.) geschildert wurde. In den Alveolen finden sich neben vielen stark verkleinerten Schleimzellen mit blauen Schleimgranulis — an T-Präparaten — die grünen protoplasmatischen Zellen, welche ich oben bei der ruhenden Drüse als sekretbereitende Zelle charakterisierte. Fig. 20 stellt vier Serienschnitte einer solchen Drüse dar, und Fig. 21 zeigt einen Teil von Fig. 29*b* in starker Vergrößerung. Hier hat man einen Alveolus, dessen Zellen gerade im Stadium der Entleerung des Sekretes fixiert wurden. Wenn man die Schnitte nacheinander verfolgt, so kann man sofort konstatieren, wie das im Lumen des Alveolus liegende Sekret mit den verkleinerten, keine reifen Sekretgranula enthaltenden protoplasmatischen Zellen zusammenhängt. Die letzteren Zellen sind daher als solche anzusprechen, welche gerade die in ihnen aufgespeicherten Sekretkörner ausgestoßen haben. In ihrem Zelleibe, und zwar in der Umgebung des Kernes, treten schon junge grünblaue Körner auf (Fig. 21*g*). Solche Entleerungsstadien sind von Metzner beschrieben und abgebildet worden (57, S. 207, Fig. 55*a*, *b* und *c*).

Wenn man daran festhält, daß die protoplasmatischen Zellen der Retrolingualis Zellen sind, die gerade ihr Sekret entleert haben und welche mit der Zeit neue Schleimgranula aus den Protoplasmakörnern bereiten, so geht daraus ohne weiteres hervor, daß es in dieser Drüse nur eine Art von Zellen gibt, wie Kolossow (a. a. O.), Noll und Metzner annehmen, was auch durch die Retrolingualis des neugeborenen Tieres klar dargestellt wird, worauf ich später zurückkommen werde. An den nach Altmann gefärbten M2C-Präparaten sieht man in den dunkleren Zellen, welche sich mit Toluidinblau grün tingieren, zwei Arten von Körnern: graugelbe Körner und feine fuchsinophile Körnchen und Fäden; letztere bilden manchmal deutliche Netzstrukturen, aber gewöhnlich sind sie sehr spärlich zwischen den graugelben Granulis (Fig. 22) vorhanden. Sehr häufig, und das ist meist bei Durchmusterung dickerer Schnitte (2,5—3 μ) der Fall, tritt ein solcher deutlicher Unterschied nicht hervor, sondern man vermißt die graugelben Körner und findet nur rote Körnchen und Fäden in der anscheinend homogenen graugelben Protoplasmamasse, oder es kommen oft solche Zellen vor, welche in dem basalen Abschnitt mehr diffusrot gefärbtes Protoplasma haben, welches aber in den dünneren Schnitten sich in feine rote Körnchen auflöst, wie Metzner (a. a. O.) bemerkt hat. Die graugelben Körner entsprechen wohl den gelbgrünen oder grünen in den T-Präparaten; es sind hier die

Körner mit Mucinreaktion von denjenigen, welche sich nur gelbgrün oder grün färben, nicht zu unterscheiden.

An Eisenhämatoxylin-Rubin S-Präparaten nehmen die Körner dunkelrote Farbe an, während die Schleimgranula der Schleimzellen mehr heller rötlich färbbar sind; zwischen den Körnern liegen schwarze Körnchen oder Fädchen, welche häufig ein deutliches Netzbild geben (Fig. 33).

Wie Noll mit Recht hervorhob — und Metzner schloß sich dem an —, variiert das Mengenverhältnis der Schleimzellen und der dunkleren Zellen unter verschiedenen Sekretionsbedingungen, während die letzteren Zellen in der Retrolingualis des neugeborenen Kätzchens äußerst selten vorkommen. Wie ich später schildern werde, erscheinen sie in der normalen Drüse des erwachsenen Tieres häufiger, aber in recht wechselnder Zahl; das beweist, daß selbst eine normale Retrolingualis sich nicht in so völlig ruhendem Zustand befindet, wie es nach Nolls Bericht beim sehr lange hungernden Tiere der Fall ist.

2. Die Veränderungen der Retrolingualis nach wiederholten Atropininjektionen.

a) Die nicht gereizte Drüse.

Wie bei der Submaxillaris, zeigt die Retrolingualis der chronisch mit Atropin behandelten Katzen starke sekretorische Erscheinungen der Drüsenzellen, welche wir gemäß unserem Vorgehen bei der Submaxillaris chronologisch in drei Stadien einteilen können: 1. Sekretionsstadium, 2. Übergangsstadium und 3. Erschöpfungsstadium.

α) Sekretionsstadium.

Zu diesem Stadium gehören die Retrolinguales der drei Katzen, welche nur kurze Zeit (9—10 Tage) kleinere Mengen von Atropin erhielten (Nr. 7, 8, XVIa, 19), jedoch sehr starke Speichelabsonderung zeigten. Die charakteristischen Veränderungen der Drüsen bestehen darin, daß eine starke Abnahme der Schleimzellen und dementsprechend eine auffallende Vermehrung der dunkleren Zellen erkennbar ist. Andererseits ist aber eine auffallende Verkleinerung und unregelmäßige Konturierung der Alveolen nicht zu sehen.

Die Lumina derselben sind meistens nicht erweitert; nur hier und da befinden sich sehr stark ausgedehnte, in ihnen auch etwas spärliches Sekret.

An T-Präparaten sieht man sehr schmale Schleimzellen, welche sich nur vereinzelt zwischen den dunkleren Zellen finden; erstere sind

vornehmlich im inneren Teil des Alveolus deutlich, während ihr dünner Fuß sich zwischen den grünen Zellen verliert, so daß diese den ersteren gleichsam von außen anliegen. Der Granulagehalt der Schleimzellen ist äußerst stark reduziert. In der größten Zahl derselben befinden sich Schleimgranula, die von gesättigterem blauen Tone sind als in der normalen Drüse, nur in dem apikalen Teile oder höchstens bis zum mittleren Drittel der Zelle, woraus eben das oben geschilderte Bild resultiert. Bei Katze Nr. 8 und XVIa, Nr. 19 ist diese Veränderung am stärksten; man sieht nirgends eine normal große mit Schleimgranulis gefüllte Zelle, während bei Katze Nr. 7 solche Zellen noch vorkommen, aber doch nur vereinzelt zu sehen sind. Parallel mit der Verkleinerung der Zellen geht meist, aber nicht immer, eine solche der Schleimgranula; im allgemeinen kann man sagen: je weiter sie nach der Basis zu liegen, desto kleiner werden die Granula; die übrige von solchen Granulis freie Partie der Zelle hat gleiche Beschaffenheit wie die grünen Zellen, welche ich schon oben ausführlich beschrieben habe; und man sieht hier auch deutliche Übergangsstufen von grünen Protoplasmakörnern zu jungen blaugrünen Schleimkörnern.

Was die dunkelgrünen oder grünblauen Körner der grünen Zellen anbelangt, so ist ihre Zahl ziemlich verschieden je nach dem Fall sowie nach den Zellen; sie finden sich bei den Katzen Nr. 7 und 8 sehr spärlich, dagegen bei Katze XVIa, Nr. 19 etwas reichlicher als die anderen.

An F-P-Präparaten findet man zwischen den graugelb gefärbten Schleimgranula und dem basalen Teil die Zwischenzone, welche gewöhnlich von stark rot gefärbten dicken Bälkchen gebildet wird; ähnliches haben auch Noll und Maximow abgebildet.

Eine sehr intressante Veränderung der Zellen ergab sich in diesem Stadium, nämlich eine starke Auflockerung des Zelleibes, welche hauptsächlich in den sekretleeren Zellen aufgetreten ist. Dies illustriert Fig. 25, welche einige solcher Zellen darstellt, deren Protoplasma hellgelb oder grünlichgelb gefärbte Lücken aufweist, getrennt durch einige sehr feine grüne Fädchen, die nach verschiedenen Richtungen verlaufen und welche sich aus feinen gelbgrünen Protoplasmakörnchen zusammensetzen. Diese Auflockerung tritt meistens zuerst in der Umgebung des Kernes, besonders häufig im dem basalen Teile der Zelle auf, vergrößert sich allmählich mit der Zeit, so daß schließlich die Zelle sich zu einem Sack umwandeln kann, dessen Inhalt von einer homogenen flüssigen Masse gebildet ist, wie Fig. 24 zeigt. In der Fig. 26 sieht man Reste von spärlichen Körnchenreihen in der

Flüssigkeit und den von derselben stark zur Seite gedrängten Kern, in dem eine Struktur nicht gut deutlich erkennbar ist. In Fig. 25 sieht man in den Zellen viele Fettröpfchen, welche sich durch Osmiumsäure braun oder schwärzlichbraun färben. Fig. 28 stellt einen Teil eines mit Eisenhämatoxylin-Rubin S gefärbten Alveolus dar, die Schleimgranula erscheinen distinkt rot, wogegen der verflüssigte Teil des Protoplasmas ganz schwach rot gefärbt ist. Die gleiche Auflockerung kommt ebenfalls, wenn auch nicht so ausgeprägt, wie in der grünen Zelle im Protoplasma der granulahaltigen Zellen vor, wie Fig. 30 zeigt; sie stellt sich dar als ein heller Hof, jeweils um die Granula herum, und ist ebenfalls deutlicher in der Nähe des Kerns, dabei sehen die blauen Schleimgranula kleiner aus als sonst. Ich vermute, daß dieselben hier, wie die Protoplasmakörnchen, aufgelöst werden, um schließlich eine homogene flüssige Masse zu bilden, wie oben beschrieben. Eine Erklärung für dieses Verhalten ist vorläufig nicht zu geben. Diese Flüssigkeitsansammlung in den Zellen tritt bei Katze Nr. 7 sehr hochgradig auf; fast jede Zelle ist von ihr befallen, während sie bei Katze Nr. 8 spärlicher und in geringerer Intensität zutage getreten ist (Fig. 31 und 32). Bei Katze XVIa, Nr. 19 kann man von solcher Auflockerung gar keine Andeutung finden.

Das Verhalten des Kernes ist bei den drei Drüsen überall gleich, er ist in den meisten Schleimzellen rund mit einem großen Nukleolus, liegt weit ab von der Membrana propria, ist häufig aber platt gedrückt oder geschrumpft und färbt sich dann intensiv. Dagegen ist er in sekretleeren Zellen immer groß, rund, hell und chromatinarm.

β) Übergangsstadium.

Während im vorigen Stadium eine starke Verminderung der Schleimgranula als ein Charakteristikum hervorgetreten ist, zeigen die Retrolinguales des zweiten Stadiums (Nr. 1 und 6, sowie XVIa, Nr. 2 und 12) ganz andere Bilder. Abgesehen von Verschiedenheiten der einzelnen Fälle, welche weiter unten erwähnt werden, sieht man bie allen vier Drüsen eine Vermehrung der mit Granulis ziemlich stark beladenen Schleimzellen und andererseits eine nicht mehr so starke Entwicklung der körnerfreien Zellen wie bei dem ersten Stadium. Allerdings lassen sich Zeichen eines tätigen Zustandes der Drüse erkennen, jedoch ist derselbe schwächer entwickelt. Von den vier Fällen unterscheiden sich die Retrolinguales der Katze Nr. 1 und 6 in ihrer histologischen Veränderung etwas von den anderen zweien, Katze XVIa, Nr. 2 und 12, indessen ist der Unterschied mehr ein gradueller, in bezug auf die Tätigkeit der Drüsen; abhängig einmal von der indi-

viduellen Empfindlichkeit der Tiere gegen das Alkaloid, sowie auch von dem Umstand, ob das Tier dem Speichelversuch unterworfen wurde (Nr. 1 und 6) oder nicht (XVIa, Nr. 2 und 12). Die verschiedene Empfindlichkeit ergibt sich aus den Protokollen, welche dartun, daß letztere beide am Ende der Injektionsreihen Ernährungsstörungen zeigten, so daß die Injektionen während der letzten Tage sistiert wurden und daß dementsprechend die paradoxe Speichelsekretion während dieser Tage gering war.

Bei Katze Nr. 6 zeigt die Drüse ziemlich starke Verkleinerung und deutlich unregelmäßige Umrisse der Alveolen; dementsprechend die Schleimzellen verkleinert und im Gegensatz die granulafreien Zellen bedeutend vermehrt, also ein Zustand, welcher dem des ersten Stadiums am meisten nahe steht. Außerdem lassen sich in den Schleimzellen allerlei funktionelle Unterschiede nachweisen; viele Schleimzellen lassen in Altmanns Färbung gröbere Netzwerke in ihren basalen Teilen erkennen, welche in den apikalen Zonen in die sehr feinen Lamellen übergehen, während manche andere Schleimzellen gleichmäßige, mehr oder minder feine Netzwerke zeigen. Das meist ziemlich stark erweiterte Lumen der Alveolen enthält reichliche Mengen von dicker Sekretmasse; man sieht aber sehr häufig schöne Entleerungsbilder des Sekrets aus der körnerfreien Zelle, wie ich schon bei der gereizten normalen Retrolingualis der Katze geschildert habe (vgl. Fig. 20). Das Bild der Retrolingualis der Katze Nr. 1 ist nicht weit entfernt von dem der eben erwähnten Drüse. Der Unterschied besteht darin, daß die Protoplasmalamellen der Schleimzellen mehr gleichmäßig und fein sind, während diejenigen Zellen, welche gröbere Netzwerke in basalen Teilen haben, nur in einigen Alveolen mit weiten Lumen vorhanden sind, die sich auf einer beschränkten Stelle finden. Bei beiden oben erwähnten Retrolinguales lassen sich die Schleimgranula etwas dunkler färben, als bei der Kontrolldrüse.

Bei Katzen XVIa, Nr. 2 und 12 sind die mit größeren, sich dunkler färbenden Granulis stark beladenen Schleimzellen bedeutend vermehrt, dementsprechend ist die Zahl der körnerfreien Zellen viel weniger groß, besonders ausgeprägt tritt dies bei der Katze XVIa, Nr. 12 hervor. Hier trifft man sehr häufig die nur mit Schleimzellen ausgekleideten Alveolen, welche selbst bei der normalen Kontrolldrüse ziemlich selten zu sehen sind. Die Protoplasmalamellen sind zart, aber gleichmäßig ohne jegliche Verdickung in den basalen Teilen. Die Schleimgranula sind groß, färben sich mit Toluidinblau dunkelblau, mit Fuchsin-Pikrinsäure graugelb oder graurötlich gelb. Die Lumina sind fast vollständig geschlossen. Die leichte, aber doch

deutliche Ausbuchtung der äußeren Umrisse der Alveolen sieht man in der Retrolingualis der Katze XVIa, Nr. 2, während solche bei der Katze XVIa, Nr. 12 gar nicht vorkommt.

γ) Erschöpfungsstadium.

Zu diesem Endstadium gehören die Retrolinguales von zwei Katzen, deren eine (Nr. 3) 2015 mg Atropin. sulfur. in 39 Tagen, eine andere (Nr. 2) 7460 mg Atropin in 112 Tagen erhielt.

Bei der Untersuchung der frischen Retrolingualis der Katze Nr. 2 fand ich außer den mit großen stark lichtbrechenden Granulis versehenen Zellen noch eine Art von Zellen, welche nur kleine dunklere Körner enthielten. Die Größe der stark glänzenden Schleimgranula ist auch ziemlich verschieden; sie sind in vielen Zellen so groß, wie man sie in der normalen Drüse finden kann, während sie in vielen anderen sehr klein sind. Im basalen Teile der Schleimzellen, wo solche Schleimgranula fehlen, sieht man auch ganz kleine dunklere Körner, welche aussehen wie diejenigen der anderen Art von Zellen. Solche Zellen haben Noll (66) und Metzner (52) schon genau beschrieben. Außer der ganz schmalen strukturlosen Protoplasmamasse um den Kern herum konnte ich in diesen Zellen die fädchenartigen Gebilde nicht finden, in dem nicht granulahaltigen Teil, wie sie Noll sowohl in den Zellen der gereizten Drüse als auch in der Drüse von hungernden Hunden gefunden hat (Taf. V, Fig. 6 und 7).

Echte Halbmondbildungen der nicht granulahaltigen Zellen, wie bei der Submaxillaris, habe ich bei diesem Falle nicht gefunden. Der Kern ist ziemlich groß, rund und hat ein deutlich sichtbares Kernkörperchen. Es ist auch erwähnenswert, daß die meisten Alveolen bzw. deren Zellen auffallend klein sind, im Vergleich mit denen der normalen Drüse.

An den fixierten T-Präparaten tritt die Verkleinerung und unregelmäßige Konturierung der Alveolen sehr auffallend hervor. Dementsprechend trifft man häufig Zellen, deren Größe nur die Hälfte der normalgroßen Zellen beträgt. Sie sind meistens sehr schmal kegelförmig (Fig. 34), oft sehr niedrig, haben meist tiefblaue Granula nur im apikalen Teile oder in der inneren Hälfte, doch nicht selten auch spärlich zerstreut im ganzen Körper; bei noch anderen Zellen finden sich nur einige spärliche Körner in der Mitte derselben. Die Größe derselben variiert ebenfalls stark; die feinsten sehen staubartig aus (Fig. 35).

Im allgemeinen sind die Granula unvergleichbar kleiner als die der Kontrolldrüse. Außer solchen verkleinerten Schleimzellen mit

wenigen Granulis zeigen sich hier und da noch ziemlich große mit Schleimkörnern gefüllte Zellen, die sonst in der normalen Retrolingualis das gewöhnliche Element bilden; sie sind auch entschieden kleiner als die normalen ruhenden Drüsenzellen.

Entsprechend der Verminderung der Granula nimmt die Protoplasmamasse relativ zu, sie ist von kleinen gelbgrünen Körnchen erfüllt, wie die grüne sekretleere Zelle. Mit Altmannscher Färbung tingieren sie sich so, wie ich es bei den grünen Zellen der normalen Drüse beschrieben habe (Fig. 36).

Erwähnenswert ist es, daß sowohl in den sekretleeren Zellen als auch in dem protoplasmatischen Teile der Schleimzellen dunkelgrüne oder grünblaue Körner nicht zu finden sind, welche doch in den Drüsen des ersten und zweiten Stadiums noch hier und da spärlich aufgetreten sind.

Die grünen, also sekretleeren Zellen verhalten sich in ihrer Form gleich wie die granulahaltigen Zellen; sie sind bald zylindrisch oder kegelförmig, bald kubisch, sie finden sich oft zwischen den letzteren Zellen; oft aber füllen sie ganze Alveolen allein aus.

Was den Kern anbetrifft, so zeigt er keinen Unterschied in den Schleimzellen und in den grünen Zellen; er ist meist groß, rund, ovoid oder manchmal länglich, eckig; im allgemeinen gesagt, er nimmt beliebige Form an, je nach der Lage in den Zellen: liegt er z. B. in dem basalen Teile der schmalen länglichen Zellen, so ist er auch länglich oder unregelmäßig langgestreckt, dagegen bleibt der Kern rund, wie bei der Untersuchung der frischen Drüse, wenn er in der breiten Basis der Zelle sich befindet. In ihm ist meist ein, selten sind zwei Kernkörperchen zu sehen. Von der Membrana propria steht der Kern gewöhnlich etwas weiter entfernt.

Die Retrolingualis der anderen Katze (Nr. 3) verhält sich fast ganz gleich wie die von Katze Nr. 2. Sie unterscheidet sich aber von ihr durch die starke Erweiterung der Lumina der Alveolen in einem nicht kleinen Bezirke der Drüse, wo die auskleidenden Zellen sehr niedrig geworden sind und in ihrem apikalen Teile Reste von Schleim tragen; dieselbe Beschaffenheit finden wir bei der faradisch gereizten Drüse. Bei der Katze Nr. 3 bekommt man nirgends ein solches Bild zu Gesicht.

δ) Ausführungsgänge und interstitielles Gewebe.

Während wir in der Submaxillaris hochgradige Veränderungen in den Ausführungsgängen fanden, sind sie bei der Retrolingualis entschieden gering. Die Gänge sehen in allen drei Stadien fast gleich

aus: stark erweitert, mehr oder weniger Sekret enthaltend. Die Epithelzellen der Gänge sind stark abgeplattet, wahrscheinlich durch den Druck des angesammelten dickflüssigen Sekretes, — hier und da noch kubisch; ihre Kerne sind rund, aber nicht vergrößert. Nirgends kann man eine solche Auflockerung des Protoplasmas der Epithelzellen sehen, wie sie bei der Submaxillaris erkennbar war. Auffallend dagegen ist die Veränderung des interstitiellen Gewebes bei der Retrolingualis. Daß es schon in der normalen Retrolingualis zellenreich ist, beschrieb zuerst Beyer (a. a. O.), dann besonders ausführlich Maximow (a. a. O.) beim Hunde. Bei der normalen Retrolingualis der Katze finde ich auch wie beim Hunde das interstitielle Gewebe zellenreicher als das der übrigen Speicheldrüsen, wie z. B. der Submaxillaris; man kann hier außer kleinen mononukleären Zellen (Lymphocyten) sehr viele Plasmazellen unterscheiden, welche meistens vereinzelt, aber häufig gruppenweise zwischen den Alveolen vorkommen. Polynukleäre Leukocyten sind gewöhnlich nicht zu finden.

Bei der atropinisierten Katze treten die Plasmazellen nun im ersten Stadium bedeutend vermehrt auf, aber sehr spärlich im zweiten und dritten. Bei Katze Nr. 7 ist die Vermehrung derselben sehr auffallend, sie liegen in Reihen zwischen den Alveolen, bzw. den Speichelgängen, manchmal sah ich sie in den Alveolus eindringen. Ebenso reichlich treten die Lymphocyten auf, dagegen polynukleäre Leukocyten nur vereinzelt. Etwaige Bindegewebezunahme kann ich nicht finden. Ich möchte hier noch ganz kurz einiges über die Struktur der Plasmazellen mitteilen.

An den mit Toluidinblau gefärbten M2C-Präparaten lassen sich keine Granula im Zelleibe der Plasmazellen sehen, wie Maximow (a. a. O.) angab, wohl aber sieht man an Sublimatpräparaten ganz feine körnige Massen darin, welche sich mit Eisenhämatoxylin und Fuchsin färben. Da aber dieselben feinen Körnchen auch in den Lymphräumen und sogar in dem Zelleib der Erythrocyten erkennbar sind, fasse ich derartige Körnchen als Kunstprodukte auf. Die Granulierung ist durch das Fixierungsmittel in der eiweißhaltigen Lösung erzeugt. Der Ansicht Maximows, daß die Plasmazellen gewisse funktionelle Beziehungen zu den serösen Drüsenzellen der Speicheldrüsen haben, kann ich nicht zustimmen, denn sie kommen sehr massenhaft in der Retrolingualis der Katze vor, welche keine serösen Zellen enthält, wie es oben erläutert wurde.

b) Die Veränderungen der Retrolingualis infolge faradischer Reizung der Nerven.

Die Folgen faradischer Reizung der Retrolingualis atropinisierter Katzen sind im großen und ganzen gleich denen in der normalen Kontrolldrüse, abgesehen von geringen Unterschieden, die einzelne Fälle zeigen. Hier wie dort treten die Alveolen mit enorm erweiterten Lumen sehr zahlreich auf, zwischen denselben liegen solche ohne Erweiterung. Die Mengenverhältnisse der ersteren und der letzteren Typen von Alveolen sind in den einzelnen Fällen nicht gleich. Während die ersteren z. B. bei Katze Nr. 1 und 6 sehr zahlreich sind, so wie man sie bei der Kontrollkatze sieht, lassen sich bei Katze Nr. 7 und 8 nur sehr wenige erkennen. In bezug auf die Verminderung der Schleimzellen überhaupt, sowie die der Schleimgranula in den noch granulahaltigen Zellen ist das gleiche Verhalten zu konstatieren wie bei der gereizten normalen Retrolingualis. Da solche Veränderungen schon von Beyer (a. a. O.), R. Heidenhain (a. a. O.), z. T. auch von Maximow (a. a. O.) beschrieben worden sind, vermeide ich, nochmals darüber zu berichten. Erwähnenswert sind aber die Veränderungen der stark aufgelockerten Retrolingualis der Katze Nr. 7 nach der faradischen Reizung. Außer der starken Verminderung der Schleimgranula der Zellen kann man noch immer zahlreiche stark aufgelockerte grüne Zellen an T-Präparaten bemerken, während die grünblauen Körner im Körper derselben verschwindend gering sind.

Während die starke Verkleinerung der Zellen und die unregelmäßige Konturierung der Alveolen bei den oben angeführten Drüsen, welche zum ersten und zweiten Stadium gehören, stark ausgeprägt sind, werden sie bei Katze Nr. 2, deren Retrolingualis die Veränderungen des Erschöpfungsstadiums zeigt, unmerklich gering. Man kann wohl eine geringfügige Verminderung der Schleimgranula im Vergleich mit der nicht gereizten Drüse wahrnehmen, sie ist aber doch so unbedeutend, daß sie nur schwer festzustellen ist; die Drüse scheint einer weiteren Verminderung auf den neuen Reiz hin nicht mehr fähig zu sein. Alle Alveolen sind schon an der nicht gereizten Drüse stark geschrumpft, ihr Lumen kaum erkennbar, die gereizte Drüse zeigt das gleiche Bild.

Auch die Verkleinerung der Drüsenzellen ist nicht sicher konstatierbar. An den Kernen zeigen sich keine weiteren Veränderungen, sie sind nicht groß, ziemlich chromatinreich. Die Speichelgänge sind schmal, haben enge, sekretgefüllte Lumina, es ist keine Auflockerung der Epithelzellen zu sehen. Als einziges Merkmal der gereizten Drüse ist die Vermehrung der interstitiellen

Zellelemente, nämlich der Plasmazellen, Leukocyten und Lymphocyten aufgetreten, doch ist dies bei den anderen Fällen sehr wenig auffallend.

c) Die Wirkung des Pilokarpins auf die Retrolingualis der atropinisierten Katze.

Zur Untersuchung der Retrolingualis der pilokarpinisierten Tiere dienten Katze Nr. 3 und 4, deren anderseitige Drüsen dem dritten bzw. zweiten Stadium entsprechen[1]). Bei beiden ist die Wirkung des Pilokarpins nicht ganz gleich, jedoch handelt es sich um graduelle Unterschiede der Veränderungen, welche zu den für das entsprechende Stadium der paradoxen Sekretion üblichen Veränderungen der durch das Gift verursachten typischen Zerstörungserscheinungen hinzugetreten sind.

Bei Katze Nr. 3, deren nicht pilokarpinisierte Drüse der anderen Seite sich schon im Erschöpfungsstadium befindet, sind die durch Pilokarpin verursachten Veränderungen unbedeutend.

Die Schrumpfung der Alveolen, die Verkleinerung der Drüsenzellen und die Verminderung der Schleimgranula sind nicht weiter fortgeschritten, als bei der anderseitigen Drüse. Als ein einziges Zeichen der Wirkung des Pilokarpins hat nur das Auftreten der hellen Vakuolen ohne Inhalt in der Drüse zu gelten. Sie sind aber in der Mehrzahl ganz klein, werden meist in den sekretleeren Zellen vereinzelt oder gruppenweise gefunden, und zwar größtenteils in der Nähe des Kernes. Sie sind auch nicht gleichmäßig verteilt, sondern in vielen Zellen reichlich, in anderen garnicht aufgetreten. Im interstitiellen Gewebe und in den Epithelien der Ausführungsgänge sind keine Besonderheiten zu bemerken. Gleiches Verhalten der Zellen in bezug auf Vakuolenbildung wie bei Katze Nr. 3 ist auch bei Katze Nr. 4 sichtbar. Trotz der vorangegangenen Nervenreizung und der daran angeschlossenen Pilokarpininjektion sind die Veränderungen der Drüse sehr geringfügig. Man sieht, daß fast alle nicht verkleinerten Alveolen durch die mit Schleimgranulis ziemlich gut versehenen Zellen ausgekleidet sind. Andererseits sind die sekretleeren Zellen sehr wenig zahlreich, was beweist, daß die Retrolingualis bei dieser Katze

1) Die Retrolingualis der nicht durch Pilokarpin gereizten Seite von Katze Nr. 4 ist bei der Fixation des Präparates unglücklicherweise verloren gegangen, so daß die Veränderungen der pilokarpinisierten Drüse mit der anderseitigen nicht verglichen werden können. Indessen kann man aus den Veränderungen der betreffenden Retrolingualis immerhin vermuten, wie dieselbe vor der Pilokarpininjektion erschien.

vor der Pilokarpininjektion wohl im zweiten Stadium sich befand, wie es bei den anderen Katzen, z. B. Nr. 1 und 6, der Fall war. Es schloß sich nun daran die Vakuolenbildung als Folge der Pilokarpinwirkung. Sie ist, wie bei der anderen Katze, herdweise aufgetreten, und zwar sind nur wenige Alveolen von derselben befallen. In den stark affizierten Alveolen sind die Schleimzellen von verschieden großen hellen Vakuolen durchlöchert, während dieselben in anderen Bezirken sowohl in den schleimhaltigen als auch in den protoplasmatischen Teilen spärlich gesehen werden. Auffallend ist die Auflockerung der Epithelien der Ausführungsgänge, in denen auch kleine Vakuolen zu konstatieren sind.

3. Die Retrolinguales des chronisch atropinisierten Hundes.

Die Retrolinguales, die von zwei Hunden, Nr. 9 und XV, stammten, bieten sowohl an den frischen[1]) als auch an den fixierten Präparaten gleiche Veränderungen dar, wie bei den Katzen, so daß es einer genauen Beschreibung derselben nicht mehr bedarf.

Auf der nicht gereizten Seite zeigen sich dieselben Veränderungen wie bei den Katzen Nr. 2 und 6, das sind also die Veränderungen des zweiten Stadiums. Man findet neben den sehr zahlreichen, mit sekretleeren Zellen ausgekleideten Alveolen noch solche, welche große mit Sekretkörnern gefüllte Zellen besitzen. An den T-Präparaten sind von grünblauen Körnern in grünen Zellen sehr wenige zu sehen. Bei einem Hunde (Nr. 9) ist außerdem die Erweiterung der Lumina in einigen Bezirken der Drüse sehr deutlich, während sie bei dem anderen fast nicht erkennbar sind. Die Ausführungsgänge sind stark dilatiert, enthalten spärliches schwach färbbares Sekret; ihre Epithelien sind meistens kubisch oder oft abgeplattet. Es sind keine Vakuolen darin zu erkennen. Im interstitiellen Gewebe treten sehr reichliche Plasmazellen und Lymphocyten auf, wie ich es bei Katze Nr. 7 beschrieben habe.

Die Bilder der faradisch gereizten Retrolingualis derselben Tiere zeigen gleiche Veränderungen, wie wir schon an den entsprechenden Drüsen der Katze gesehen haben. Die starke Verkleinerung der Alveolen mit unregelmäßigen Umrissen derselben, die sehr starke Verminderung der Sekretgranula sowie die bedeutende Erweiterung der Lumina der Drüsenschläuche sind hier ganz gleich aufgetreten, wie bei der Katze.

---

1) Die Untersuchung der frischen Drüse wurde nur bei einem Hund (Nr. 9) ausgeführt.

C. Gl. orbitalis und Gl. buccalis.

1. Die Veränderungen der Gl. orbitalis und der Gl. buccalis der Katze und des Hundes nach wiederholten Atropininjektionen.

Im folgenden wird über die mikroskopischen Veränderungen der beiden Schleimdrüsen gemeinsam berichtet, da sie von demselben Nerven (N. buccinatorius) versorgt werden, wie Liadze (50) angibt, und da bei den atropinisierten Tieren beide etwa den gleichen Veränderungen unterliegen. Von seiten der Gl. orbitalis und der Gl. buccalis der zehn Katzen sind mehr oder minder starke Veränderungen bei neun Fällen zu konstatieren, welche denjenigen tätiger Drüsen entsprechen.

Die dabei wahrzunehmende Verminderung der Schleimgranula und die entsprechende Zunahme der protoplasmatischen Basalzone der Zellen, die großen Mengen fädiger Schleimmassen in den oft stark erweiterten Lichtungen der Alveolen und der Ausführungsgänge sind dieselben, wie sie Metzner (52) an der tätigen Orbitalis des neugeborenen Kätzchens eingehend beschrieb (a. a. O. Fig. 1, Taf. II), so daß eine ausführliche Darstellung hier entbehrt werden kann. Die Fig. 40 genügt zur Erläuterung. Die ziemlich starke Auflockerung des Protoplasmas habe ich nur bei Katze Nr. 7 konstatiert (Fig. 53), das Verhältnis ist hier ganz das gleiche wie bei der Gl. retrolingualis desselben Tieres. Dagegen boten die Orbital- und Buccaldrüsen von Katze Nr. 2, welche im Laufe von 112 Tagen 7460 mg Atropin erhielt, sehr starke Atrophie der drüsigen Elemente mit einer enormen Wucherung des interstitiellen Bindegewebes dar; das entspräche dem dritten, dem Erschöpfungsstadium (Fig. 37).

Es wurde beim Herausnehmen der Drüsen bemerkt, daß die linke Orbitalis sehr verkleinert, und daß die rechte von sehr derber Konsistenz war. Bei der Untersuchung frischer Präparate dieser Drüsen (Katze Nr. 2) tritt die starke Verkleinerung der Alveolen hervor, entsprechend der bedeutenden Volumenabnahme, welche die Mehrzahl der auskleidenden Epithelzellen darbietet, sie enthalten meistens kleine matte Granula. Daneben sieht man ganz spärliche, normal große, mit glänzenden Granulis gefüllte Schleimzellen. Diesem Bilde entsprechend ist an den fixierten T-Präparaten eine starke Schrumpfung der Drüsenschläuche zu sehen. Fig. 37 möge zur Erläuterung dieser Verhältnisse dienen. Man sieht hier außer starker Schrumpfung der Drüsenschläuche eine bedeutende Verminderung derselben. Die Zellen derselben sind stark atrophiert, viele davon enthalten keine Schleimgranula mehr, sondern sind in protoplasmatische Zellen umgewandelt.

Von den wenigen Zellen, welche übrig bleiben, enthalten die einen spärliche Granula, andere sind davon vollständig gefüllt. Wenn man Fig. 38 mit Fig. 39 von der normalen Orbitalis vergleicht, so fällt sofort auf, wie hochgradig die Atrophie der Drüsenzellen ist. In manchen Schläuchen befinden sich nur protoplasmatische Zellen. In den Lichtungen der Schläuche sind stets große Mengen von Sekret sichtbar; ziemlich reichliche Lymphocyten und spärliche Leukocyten sind auch im Lumen der Ausführungsgänge hier und da zu konstatieren.

Außer der Atrophie der Drüsenzellen ist das interstitielle Gewebe enorm vermehrt, wie man das aus Fig. 37 erkennt; es ist schon zur Bildung von narbenartigem Gewebe gekommen. In ihm sind Plasmazellen, basophile Zellen, reichliche Lymphocyten und spärliche Leukocyten vorhanden.

Ebenso starke Hypertrophie des interstitiellen Gewebes wurde an der linkseitigen Orbitalis der Katzen Nr. 8 und XVIa, Nr. 12 und an der rechtseitigen Orbitalis der Katze XVIa, Nr. 2 gefunden, und zwar stets auf einige Läppchen der Drüsen beschränkt. Das gewucherte Bindegewebe enthält außer den alten spindelförmigen noch zahlreiche blasige große chromatinarme Kerne nebst den Übergangsformen zu den ersteren. In ihm sind weiterhin reichliche mono- und polynukleäre Leukocyten sowie Plasmazellen sichtbar. Die von solchem Gewebe eingeschlossenen Alveolen sind sehr klein, und ihre Drüsenzellen sind stark alteriert. Sie sind klein, niedrig, kubisch oder polygonal, manchmal ganz platt; in einigen Schläuchen sind die Grenzen der einzelnen Zellen nicht mehr deutlich zu erkennen. Viele Alveolen bieten membranöse Schläuche dar, gefüllt mit den von ihrer Unterlage abgestoßenen Zelltrümmern. In anderen sind viele der auskleidenden kleinen Zellen von zahlreichen Vakuolen wechselnder Größe durchsetzt, so daß kein Protoplasma mehr erkennbar ist. Solche stark alterierte Zellen zeigen keine Schleimreaktion auf Toluidinblau mehr, sondern färben sich damit grün.

Daß diese zirkumskripte hochgradige Degeneration der Drüsenläppchen mit der enormen Hyperplasie des Bindegewebes nicht allein auf die Atropinwirkung zurückgeführt werden kann, möchte ich aus folgenden Gründen annehmen: Erstens sind die Veränderungen sehr beschränkt, d. h. man kann neben denselben die nicht atrophierten tätigen Drüsenteile sehen, wie sie bei den anderen Tieren gefunden wurden, zweitens waren dieselben Veränderungen in der anderseitigen Orbitalis und der Buccalis nicht zu konstatieren, drittens sind gleiche Veränderungen auch in der Orbitalis der ganz normalen, nicht atropinisierten Katze von mir beobachtet worden.

D. Gl. parotis.

1. Die Veränderungen der Parotis der Katze und des Hundes infolge chronischer Atropinvergiftung.

Wie bei den Schleimspeicheldrüsen treten auch an dieser Drüse durch die andauernde Atropinbehandlung ausgesprochene Veränderungen auf, welche dem Aussehen nach von denjenigen in der tätigen Drüse nicht zu unterscheiden sind. Da eine ganze Reihe von Untersuchungen über die granuläre Beschaffenheit des Zellprotoplasmas, vor allem über das Schwinden und den Nachschub der Granula in der Ruhe und auch bei der Tätigkeit der Drüse vorliegen (R. Heidenhain 23, Langley 42, E. Müller 60, Held 27, Altmann 1, Mislawsky und Smirnow 62, Metzner 52), kann ich die Beschreibung der Veränderungen an der Parotis atropinisierter Tiere kurz fassen.

Von den zehn untersuchten Drüsen lassen sich an acht Parotiden leichte oder schwere Veränderungen konstatieren, zwischen denen aber keine scharfe Grenze existiert, man kann also einzelne Stadien nicht abgrenzen.

Zu den Drüsen mit leichten Veränderungen gehören die Parotiden der Katzen Nr. 1, 7, 8, sowie XVIa, Nr. 2 und Nr. 12. Hier zeigt sich keine Verkleinerung der Alveolen, bzw. der Zellen derselben; die letzteren enthalten in Altmannpräparaten große Mengen roter Körner von verschiedener Größe, die intergranuläre Substanz ist graugelb gefärbt, in ihr sind spärliche, ganz feine fuchsinophile Fädchen hier und da im basalen Teile der Zelle erkennbar. Die Kerne sind rund, nicht vergrößert, chromatinreich, liegen etwas entfernt von der Basis.

Bei den drei Katzen Nr. 2, 6 und XV, die alle gegenüber den anderen sehr lange mit Atropin behandelt wurden, zeigt die Parotis außer den oben erwähnten Veränderungen eine Verkleinerung der Drüsenschläuche, bzw. der Zellen. Außerdem treten die kleinen Granula reichlicher auf als die großen (Fig. 41).

Im Lumen der Ausführungsgänge sind in jedem Falle große Mengen von graugelb gefärbtem Sekret bemerkbar, und die Epithelien sind häufig dadurch abgeplattet. Vakuolenbildung oder Auflockerung des Protoplasmas der Drüsen und Gangepithelzellen sind nirgends zu sehen. Ebensowenig ist eine deutliche Vermehrung der zelligen Elemente des Interstitiums oder eine Wucherung derselben nachzuweisen.

Als Ausnahme seien die Parotis einer Katze (XVIa, Nr. 19) und eines Hundes (Nr. 9) erwähnt; sie zeigen keine Abweichung von der Norm, d. h. vom Aussehen der ruhenden Drüse.

Daß solch ein Stadium völliger Ruhe zwischen den Stadien der leichteren und der stärkeren Veränderungen der Parotis vorkommen kann, läßt sich vermuten, wird aber schwer mit Sicherheit festzustellen sein.

2. Die Wirkung des Pilokarpins auf die Parotis der chronisch atropinisierten Katze.

Nach der Applikation einer ziemlich großen Dosis Pilokarpin (siehe Versuchsprotokoll) bieten die Parotiden von zwei Katzen die bekannten Veränderungen dar, welche Altmann (1) sehr genau geschildert hat. Außer dem Auftreten der roten Granula kommen ziemlich große helle Vakuolen ab und zu vor, in den meisten Zellen fehlen sie aber. Auch ist die Verkleinerung der Alveolen nicht sicher festzustellen. Das Bild entspricht also im ganzen vollkommen demjenigen, welches Altmann 1 Stunde nach der Pilokarpininjektion beobachtete.

E. Die Speicheldrüsen der neugeborenen Kätzchen, deren Muttertiere kurz oder lang mit Atropin behandelt wurden.

Über die Veränderungen der Speicheldrüsen der Katzenföten, die von den atropinisierten Katzen stammten, gab Metzner (54) eine ganz kurze Schilderung, anschließend an die Darstellung der Verhältnisse an normalen Tieren. Es wurde dabei von ihm ein Stehenbleiben auf einer tieferen Entwicklungsstufe der betreffenden Drüsen, besonders des Ausführungsganges der Submaxillaris, vermutet. Indessen hatte er zu dieser Zeit nur einen einzigen Fall zur Verfügung, es bedarf deshalb weiterer Untersuchungen in dieser Beziehung. Die vorliegende Beschreibung basiert auf Materialien, welche Herr Prof. Metzner seither sammelte und mir freundlicherweise zur Verfügung stellte. Von denselben wählte ich fünf neugeborene Kätzchen, in der Meinung, daß die Drüsen solcher Tierchen sehr zweckmäßig sind, die etwaigen Veränderungen derselben infolge der Giftwirkung zu studieren, daß sie die bis zu einem gewissen Grade entwickelten Organe darstellten, und mit denjenigen des normalen neugeborenen Tieres gut vergleichbar sind, was bei den Föten von beliebigen Stadien sehr schwer fällt. Als Kontrolle dienen diejenigen Drüsen, welche von einem normalen Neugeborenen und von einem 108 mm langen, kurz vor der Geburt stehenden Fötus entnommen und körperwarm fixiert wurden.

Es ist schon bekannt, daß viele Medikamente, welche dem mütterlichen Organismus einverleibt werden, zugleich auf den Fötus einwirken;

es liegt so der Gedanke nahe, beim Atropin einen ebensolchen Einfluß zu vermuten. Indessen bleibt es bis zurzeit nicht klar, in welcher Weise das Gift seine Wirkung ausübt. Nach Mathews (65) hemmt Atropin. sulfur. in kleiner Dose die Entwicklung von Arbacia und Asterias, und die bebrüteten Embryonen sind bedeutend kleiner als die Kontrolle, während Pilocarpin. hydr. das Gegenteil bewirkt. Dasselbe Resultat erhielt Sollmann (83). Es scheint mir aber zu weit gegangen, wenn Mathews schließen will, daß das Atropin nicht an den Nervenenden, sondern direkt an den Drüsenzellen angreife, bzw. seinen lähmenden Einfluß ausübe, wie es an dem nervenlosen Ei gesehen wurde. Wenn es der Fall sei, so müßte man sehen, wie die Entwicklung der Drüsen sowie auch des ganzen Organismus des Fötus, dessen Mutter lange Zeit atropinisiert wurde, hinter der normalen steht, falls die genügende Menge Atropin gegeben wurde.

Bei letzterem Fall muß man zwei Faktoren beachten, erstens den Bau der Drüsen im Sinne der Entwicklung, zweitens die Veränderungen der Drüsenelemente, z. B. der Sekretgranula. Ich beschränke mich hier nur auf die Speicheldrüsen, denn die anderen Drüsen stehen außerhalb des Bereiches meiner vorliegenden Untersuchungen. Daß die Drüsenzellen schon im fötalen Leben sezernieren, wurde von Chievitz (13) an den menschlichen und den vielen Säugetierenembryonen, von Falcone (17) sowie von Metzner (54) an Katzenföten nachgewiesen. An den Schnittpräparaten von 90 und 108 mm langen Föten, von denen der letzte Autor schon ziemlich genau berichtete, fand ich auch das mit Toluidinblau tiefblau gefärbte fädige Sekret in dem Ausführungsgang und im Lumen der Alveolen der verschiedenen Speicheldrüsen, welches sich nach seinem Aussehen in keiner Weise von demjenigen unterscheidet, welches wir in den Speicheldrüsen von jungen oder älteren Tieren post partum erhalten. Es hängt die Wirkung des Atropins auf fötale Drüsen von Bedingungen ab, gleich wie bei den erwachsenen Tieren; einmal von den angewandten Dosen, zweitens von der Zeitdauer, über welche sich die Injektion des Giftes erstreckte. Bei den länger behandelten Tieren sollten die Veränderungen stärker sein als die bei den kürzer injizierten, angenommen, daß das Gift auf den fötalen Organismus schädigend einwirkt. Es sei hier vorweg angeführt, daß die sämtlichen Tierchen, welche zu diesem Zweck untersucht wurden, keine abnorme Entwicklung der Körperteile zeigten; die Körperlänge und Haarwuchs wurden wie bei normalen Föten gleicher Entwicklungsstufen gefunden, ein Beweis, daß das Atropin in den gegebenen Dosen keine allgemein hemmende Wirkung auf den fötalen Organismus ausübt. Es sei

hier kurz erwähnt, wie lange die Tierchen intrauterin Atropin bekamen.

Neugeborenes Kätzchen A (Protokoll XVIa, Nr. 1). Die Mutterkatze bekam 5 Tage lang Atropin. sulfur. in einer Tagesdosis von 10—15 mg, im ganzen 65 mg. Am Morgen des Wurfes wurde das Tierchen tot gefunden und die Drüsen möglichst schnell herauspräpariert und fixiert.

Neugeborenes Kätzchen B (Protokoll XVIa, Nr. 3), dessen Mutter 7 Tage mit Atropin. sulfur. von 5—40 mg Tagesdosis, total 170 mg behandelt wurde; das Tierchen wog 104 g, lebte 5 Tage bei künstlicher Ernährung, dann am Morgen des 6. Tages fand man es tot.

Neugeborenes Kätzchen C (Protokoll XV, S. 1), von 115 mm Steiß-Nackenlänge in Streckung; es wurden unter kurzer Äther-Chloroformnarkose die Drüsen herauspräpariert. Die Menge Atropin, die bis zum Wurf dem Muttertier injiziert wurde, betrug 190 mg in 18 Tagen, die einzelne Tagesmenge 5—15 mg.

Neugeborenes Kätzchen D (Protokoll XVIa, Nr. 8) wurde sofort nach dem Wurf chloroformiert und der N. ischiadicus einer Seite eine kurze Zeit mit faradischem Strom tetanisiert, um Schweißsekretion in einer Pfote zu sehen. Die Mutterkatze wurde 19 Tage lang mit einer Tagesdosis von 5—40 mg und einer Gesamtmenge von 585 mg behandelt.

Neugeborenes Kätzchen E (Protokoll Nr. XVI, S. 45). Das Muttertier wurde 45 Tage bis zum Wurfe mit Atropin. sulfur. injiziert, Tagesdosis 10—80 mg, in späterem Stadium 20—37,5 mg. Gesamte Menge betrug 1142,5 mg. Profuse Speichelsekretion wurde mehrmals konstatiert. Dem Kätzchen wurden die Drüsen in leichter Äthernarkose herausgenommen und fixiert; beim Herausnehmen fühlten sich die Drüsen derber an als gewöhnlich.

1. Gl. submaxillaris.

Bei den kurz behandelten Tierchen A und B besteht keine merkliche Abweichung vom Bilde normaler Drüsen. Die Verzweigungen der Gänge, die Bildung und die Größe der Schläuche zeigen gleiche Verhältnisse wie diejenigen normaler neugeborener Tiere. An T-Präparaten heben sich die Randzellenkomplexe deutlich als dunkelblaue Gebilde von den übrigen blaßblau gefärbten Zellen ab. Zwischen oder neben den blassen sind aber dunklere Zellen, von gleicher Beschaffenheit wie die Halbmondzellen, zu sehen; die sämtlichen Zellen ohne Ausnahme erreichen das Lumen, wie es beim normalen Neugeborenen der Fall ist (Fig. 43), was aber natürlich nur mittels Durch-

musterung der Serienschnitte sicher festzustellen ist. Die Granula und auch die Zellen selbst sind kleiner als diejenigen in den Drüsen erwachsener Tiere; in den blassen Zellen sind erstere größtenteils mangelhaft fixiert, und es bietet sich dem Auge das »Netz« der Autoren; in den dunkleren Zellen aber sind die Granula als spärliche Kügelchen gut konserviert. An Präparaten mit Altmannscher Färbung tritt diese Verschiedenheit der Granula bzw. Zellen wenig deutlich hervor; in den randständigen Zellen sind die Granula dunkelgraugelb, in den übrigen etwas heller gefärbt. Die Füllung der Zellen mit Granulis zeigt auch keine Abweichung gegen die Norm. Die Zahl der roten feinen Körner im Protoplasma ist variabel; sie sind bei Kätzchen B ziemlich reichlich, während bei A sehr wenige zu sehen sind. Die Lumina der Gänge und der Alveolen sind nicht besonders weit, die ersteren enthalten reichlich fädiges, tiefblau (Toluidinblaupräparat) bzw. gelb (Altmann-Präparat) gefärbtes Sekret, in welchem bei B abgestoßene Schleimzellen mit unverändertem Kern und mit Granulis ab und zu erkennbar sind. Bei Kätzchen C und D tritt unzweifelhaft ein starker Unterschied gegenüber Präparaten von normalen Tieren zutage. Man sieht keine auffallenden Randzellenkomplexe, vielmehr sind die dunkeln und hellen Zellen unregelmäßig durcheinander in ein und demselben Alveolus vorhanden, immerhin sind halbmondförmige Gebilde (Randzellenkomplexe) hier und da sichtbar. Nicht selten ist ein Endstück nur von solchen dunkleren Zellen ausgekleidet, sie sind bei D in viel größerer Anzahl vorhanden als bei C, worauf noch zurückzukommen sein wird. Die Größe der Granula variiert hier auch recht erheblich, nicht nur bei den dunkelblauen, sondern auch an den blaßblauen Körnern; man trifft häufig sehr kleine, nicht immer kugelrunde Körner, welche meistens zwischen den großen liegen, oft aber die Zellen allein füllen. Obwohl die meisten Zellen mit denselben vollgefüllt sind, ist in nicht wenigen das Protoplasma ziemlich reichlich im basalen Teile erkennbar, und sind auch nicht selten kleine protoplasmatische Zellen ohne Schleimgranula zu sehen. Bei Kätzchen C sind die Lumina der zahlreichen, mit niedrigen Schleimzellen ausgekleideten Alveolen ziemlich weit; sie enthalten spärliches, dickes, fädiges Sekret, während bei Kätzchen D ein solches Bild eher die Ausnahme bildet.

Den Drüsen dieser zwei Tiere steht die Gl. submaxillaris des Kätzchens E, des am längsten der Giftwirkung unterworfenen Tieres, nahe. Eine Differenzierung von Halbmonden ist nicht wohl möglich, die dunkleren Zellen sind zwischen den blassen unregelmäßig verstreut; sie sind außerdem überwiegend an Zahl (Fig. 44). Auffallend

ist es bei dieser Drüse, daß die reifen Schleimgranula auch jeweils in der Zelle im großen und ganzen nur in geringer Menge vorhanden sind und dementsprechend das basale Protoplasma an Masse stark zugenommen hat. Zahlreicher als bei den Fällen C und D treten die schleimlosen Zellen auf. Der Größenunterschied der Zellen ist auch sehr stark ausgeprägt; klein sind die mit dunkelblauen Granulis versehenen Zellen. Die mittelgroßen und größeren Gänge sind enorm erweitert und dementsprechend die Zellauskleidung der Wände stark abgeplattet; im Lumen sieht man spärliche blau gefärbte Schleimmengen; ein dünnflüssiges Sekret hat wohl die Gänge erfüllt. Die Lumina der Alveolen sind stellenweise ebenfalls stark erweitert, ähnlich wie es bei Kätzchen C gefunden wurde. Im allgemeinen ähnelt das Bild der Submaxillaris in hohem Grade demjenigen, das die Gl. orbitalis bzw. buccalis der sehr lange atropinisierten Katze (Versuch Nr. 8) bietet.

Was die Entwicklung der Drüsen anbetrifft, so läßt sich kein deutliches Zeichen von Hemmung an ihnen konstatieren. Abgesehen von der Größe der Drüsenschläuche, welche je nach dem Grad der Tätigkeit der Zellen ziemlich variieren kann, kommen die Verzweigung der Gänge und die Bildung der Schläuche hierfür vornehmlich in Betracht (Fig. 45 und 46). In allen fünf Fällen zeigen sie keine ohne weiteres erkennbaren Abnormitäten gegenüber den Kontrolldrüsen; die Zweischichtigkeit[1]) der Zellauskleidung nicht nur der größeren, sondern auch der kleineren Speichelröhren bis hinauf zur Schaltstückanlage ist ab und zu nachweisbar, jedoch kann man solche auch bei normalen neugeborenen Tieren konstatieren; dieselbe ist also wohl nicht als pathologisch anzusprechen. Chievitz (14) fand sie an der Retrolingualis einer 5 Tage alten Maus (s. Fig. 16, Taf. XIX) und auch in der Submaxillaris einer 2tägigen Maus (s. Fig. 17, Taf. XIX).

---

1) Nach Chievitz ist dieses Epithel einschichtig, d. h. alle Zellen ruhen auf der Membrana propria, die inneren mit dem schmalen spitzigen Fortsatz, die äußeren mit der breiten Basis. In meinen Präparaten kann ich ein solches Bild auch an manchen Stellen sehen, an anderen aber ist es nicht immer so deutlich erkennbar. Auf dem Querschnitt der kleinkalibrigen Speichelröhren finde ich Stellen mit ein- und zweischichtiger Auskleidung nebeneinander, indem an den letzteren die kleinen meist etwas abgeplatteten Zellen mit runden oder länglich ovalen Kernen nach außen von den kubischen, etwas höheren Zellen gelagert sind, so wie Chievitz es in seiner Abbildung (Fig. 16 und 17, Taf. XIX) wiedergegeben hat.

2. Gl. retrolingualis.

Bei dem 108 mm langen normalen Katzenfötus, und auch bei einem neugeborenen Tiere, welche als Kontrolle diente, sehen wir schon die ausgebildete Drüse, deren Zellen und Schleimgranula etwas kleiner als die des vom erwachsenen Tier stammenden sind. Mit Toluidinblau gefärbt, sieht man die Zellen mit tiefblauen Granulis bald bis zum Kern, bald nur bis zu zwei Dritteln des Zelleibes gefüllt. In nicht wenigen Zellen finden sich die opakblauen Granula nur im inneren, apikalen Teile der Zellen. Bemerkenswert ist, daß neben den dunkelblau gefärbten Zellen noch solche von hellerem Aussehen vorkommen, welche nur blaßblaue Granula enthalten, so daß das Aussehen der Drüse dem der Submaxillaris sehr ähnelt; an Präparaten von erwachsenen Tieren ist solches niemals zu finden. Hier sei noch hervorgehoben, daß man nirgends halbmondförmige Gebilde trifft, sondern hier und da grüne Zellen ohne Schleimgranula zwischen den Schleimzellen sieht, welche meist schmal und niedrig, von beiden Seiten zusammengedrückt erscheinen. Das Lumen des stets mit einer Schicht von Zellen ausgekleideten Alveolus ist wenig weit, enthält ganz spärliches Sekret.

Bei den neugeborenen Kätzchen, welche intrauterin Atropin bekamen, stellt sich eine starke Sekretion der Drüsenzellen dar, welche sich in der mehr oder weniger reichlichen Menge Sekret und starker Erweiterung der Lumina kenntlich macht; ziemlich häufig sind auch die direkten Entleerungsbilder zu sehen, welche früher geschildert wurden (Fig. 47). Dieser Zustand ist (bei Kätzchen A, B, C, und D) deutlich ausgeprägt, bei B nicht so stark als bei den anderen, und hier sind die von großen Granulis völlig gefüllten Zellen etwas reichlicher zu sehen, während bei den anderen drei Tierchen die Zellen größtenteils ziemlich klein, niedrig und in ihrem Granulagehalt bedeutend reduziert sind. Da Kätzchen B 5 Tage lang nach dem Wurfe künstlich ernährt wurde, ist es einleuchtend, daß wir hier ein etwas anderes Bild erhalten als von den direkt nach der Geburt getöteten Tieren. Bei allen vier Tieren kommen die blassen Zellen wie bei der Kontrolle vor, und die Bilder der Entleerung des Sekrets aus den Zellen sind ebenfalls zu sehen. Bei Kätzchen E ist das Lumen der Alveolen nicht weit, sondern die Zellen füllen dieselben fast total aus. Indessen ist der Schleimgehalt der Zellen bei diesem Tier am stärksten reduziert (Fig. 48); in weitaus der größeren Zahl enthalten die Zellen Granula nur im inneren Drittel; manchmal ist einzig ein schmaler Saum von ihnen vorhanden. In ihrer Größe zeigen die Granula große Unterschiede; außer den normal großen gibt es die

feinen, doch tiefblau gefärbten Körner, wie wir sie in der Retrolingualis sowie Orbitalis der erwachsenen Katze Nr. 7 und 8 gesehen haben. Der Abnahme der Granula parallel laufend nimmt das Protoplasma sehr bedeutend zu; man trifft sehr häufig granulafreie Zellen, welche ab und zu sogar die einzige Auskleidung ganzer Alveolen bilden. Die Dilatation der Ausführungsgänge ist bei E sehr stark, bei den anderen jedoch ist sie weniger stark. Kein Zeichen von Hemmung der Ausbildung der Drüsenelemente als Folge der Atropinisierung der Muttertiere ist erkennbar.

Mit dieser kurzen Beschreibung kann ich mich begnügen, denn die Veränderungen dieser Drüsengattung stimmen mit denjenigen von erwachsenen Tieren fast überein, welche ich schon im vorangehenden Abschnitte dargelegt habe.

3. Gl. orbitalis und Gl. buccalis.

Ganz ähnlich wie bei der Gl. retrolingualis zeigt sich auch hier das Bild einer starken Sekretion der Drüse; hier wie dort sehen wir eine große Menge tiefblauen fädigen Sekretes in dem enorm erweiterten Alveolarlumen angehäuft. Man trifft auch überall die zierlichen Bilder der direkten Entleerung des Granulainhaltes aus der Zelloberfläche, welcher sich aber im Lumen bald in eine homogene oder fädige Masse mit spärlichen noch darin erkennbaren Kügelchen umwandelt. Solche rege Tätigkeit der Drüsen sehe ich an Orbitalis und Buccalis von Kätzchen A, C und D, etwas weniger an Orbitalis von Kätzchen B. Bei Kätzchen E bieten die Drüsen ganz gleich wie die Retrolingualis bzw. Submaxillaris den Anblick eines Erschöpfungszustandes, infolge langer starker Tätigkeit dar; man sieht keine normal großen, mit Granulis völlig gefüllten Zellen, sondern nur solche von schmaler hoher oder kubischer Gestalt mit spärlichen Granulis und dementsprechend reichlichem Protoplasma im basalen Teil (Fig. 49). Die protoplasmatischen Zellen sind ziemlich zahlreich sichtbar, sie bilden manchmal die einzige Auskleidung eines Drüsenschlauches.

4. Gl. parotis.

Wie Chievitz zuerst geschildert, und wie später von Metzner (54) bestätigt, weicht diese Drüse hinsichtlich ihrer Entwicklung weit von den anderen Speicheldrüsen ab; während die letzteren schon bei der Geburt fast vollständig ausgebildet sind, bleibt sie noch lange im fötalen Zustand. Sie besitzt noch reichlich junges Bindegewebe und wenig verästelte Drüsenschläuche. Was die Zellen derselben anlangt, so entdeckte Metzner (52), daß in der Parotis des neugeborenen

Kätzchens Schleimzellen, und sogar in überwiegender Menge, die Auskleidung des Acini bilden, daß die Umwandlung der Schleimzellen zu Eiweiß- bzw. serösen Zellen erst nach der Geburt stattfindet und daß diese Umwandlung sich bis in den zweiten Lebensmonat erstreckt. Gerade diese langsame Entwicklung der Parotis ließ vermuten, daß sie zur Erkennung einer hemmenden Wirkung des Atropins auf das fötale Organ ein geeignetes Objekt bieten würde. Zur Verfügung habe ich leider nur Parotiden von Kätzchen A, B und C, das Präparat von D zeigt in Schnittpräparaten nur Fettzellen von verschiedener Größe, aber keine Spur von drüsiger Substanz. Im Präparat von Kätzchen E fand ich auch kein drüsiges Gewebe[1]). An den mit Toluidinblau gefärbten Präparaten von Kätzchen A und C zeigen sich viele Schleimzellen in den Alveolen; manchmal enthalten alle Zellen eines Alveolus Schleimgranula, welche ziemlich klein, dunkel- oder hellblau gefärbt sind (Fig. 49). In anderen Drüsenschläuchen ist ihre Zahl wieder geringer. Im Lumen der Schläuche und Gänge sieht man bald tiefblau gefärbtes, fädiges Sekret, wie man es in den reinen Schleimdrüsen sieht, bald aber nur eine schwach graugrüne, mehr homogene Masse. Bei Kätzchen B, welches 5 Tage nach der Geburt lebte und künstlich ernährt wurde, sehe ich schon die typischen Eiweißgranula in den Zellen einiger Acini, welche sich mit Toluidinblau grüngelb, mit Fuchsin-Pikrinsäure (Altmann) rot bis graugelb färben lassen; andererseits haben die Schleimzellen merklich an Zahl abgenommen. Irgendeine Wirkung des Atropins betreffs der Sekretion oder der Entwicklung der Drüse kann ich nicht konstatieren. Zu diesem Zweck bedarf es weiterer Experimente.

F. Über die Bedeutung der Halbmonde.

Im vorigen Abschnitt habe ich ausführlich auseinandergesetzt, wie die Granula der Binnen- und der Randzellen der Submaxillaris von Katzen und Hunden je nach der Funktion der Drüse sich verändern, und wie beide mit Toluidinblaufärbung nach Metzner Schleim- bzw. Schleimvorstufenreaktion zeigen. Dabei glaube ich auch festgestellt zu haben, daß die Halbmondzellen der Submaxillaris keineswegs den Charakter von Eiweiß- bzw. serösen Zellen haben, sondern Schleimzellen darstellen in bestimmten funktionellen Zuständen. Es

1) Die Herauspräparation der Drüsen von Föten bzw. Neugeborenen ist natürlich nur mit der Lupe möglich; da alle Organe solcher Föten in frischem Zustande ein schleimig-glasiges Aussehen haben, so ist eine solche Verwechslung von Drüsengewebe und Fettgewebe wohl möglich.

bleiben hier also nur wenige Punkte hinsichtlich der Bedeutung der Halbmonde zu erörtern.

Zuerst möchte ich ausdrücklich betonen, daß die Beobachtungen mancher Anhänger von Ebners Theorie (15) (die Halbmondzellen seien von spezifischer Funktion) nur mit Einschränkungen zu verwerten sind, da sie dieselben Methoden verwendeten, die für die Untersuchung unserer Drüsen wenig geeignet sind.

Einige Autoren (R. Krause 34, 35, Zimmermann 85, Fuchs-Wolfring 18 u. a.) untersuchten hauptsächlich Sublimatpräparate, in welchen wie bekannt, nicht nur die Schleimkörner, sondern auch ein Teil der Eiweißkörner gelöst bzw. zerstört sind (E. Müller 60, Held 27). Küchenmeister (38) wandte absoluten Alkohol und Hämatoxylin-Kali bichromicum an, seine Abbildungen lassen dementsprechend guterhaltene Granula in den Zellen nicht erkennen. E. Müller (61) hob wohl die schlechte Fixierung der Sekretkörner hervor, die Färbung seiner Präparate war aber keine eigentliche Granulafärbung (S. 644). Maximow (a. a. O.) sah die Sekretkörner in den Halbmondzellen, aber sein Urteil über die Natur derselben scheint mir nicht zuzutreffen. Selbst Noll (66), der die Körner der Drüsenzellen sowohl in den frischen als auch in den fixierten Präparaten sehr genau untersuchte und zu einer der Ebnerschen entgegengesetzten Auffassung gelangte, hat in Altmann-Präparaten die Sekretgranula der Halbmondzellen an der Hundesubmaxillaris, die dort nur graugelb erscheinen, nicht erwähnt. Erst Metzner (52) gelang es, durch seine Methode der Fixierung und Färbung (Eisenalaun-Toluidinblau) Schleimzellen und seröse Zellen mit Sicherheit zu unterscheiden bzw. reine Schleimgranula gut zu fixieren. Ein richtiges Urteil über die Natur der Halbmondzellen der Submaxillaris ist eben nur mittels geeigneter Fixation und passender Färbung der Sekretkörner möglich. Dafür eignet sich die Fixation mit M2C und die Färbung mit Eisenalaun-Toluidinblau nach Metzner am besten; die sonstigen Methoden, wie z. B. Altmanns Osmiumgemisch und Sublimatpräparate mit verschiedenen Färbungen können nur aushilfsweise zum Vergleiche herangezogen werden.

Nun wende ich mich zu einer Besprechung der Bedeutung der Sekretkapillaren der Halbmondzellen, deren Vorhandensein einen Hauptstützpunkt der Ebnerschen Theorie bildet.

Diejenigen Autoren, welche diese Kanälchen entweder durch Golgische Silberimprägnation (Retzius 76, Laserstein 49, E. Müller 58) oder durch Heidenhainsche Eisenhämatoxylinfärbung von Sublimatpräparaten (E. Müller 59, 61, Fuchs-Wolf-

ring 18, Zimmermann 85 — nur bei der menschlichen Submaxillaris) wohl in den rein serösen Drüsen — wie Parotis und Pankreas sowie in den serösen Abschnitten der gemischten Speicheldrüsen darstellen konnten, aber an den entleerten Schleimzellen der letzteren und in den reinen Schleimdrüsen vermißten, meinen, die Halbmonde hätten keine genetische Beziehung zu den Schleimzellen, sondern seien seröse Zellen. Wenn ein solcher analoger Schluß als richtig anerkannt werden sollte, so wäre auch anzunehmen, daß die Gl. orbitalis und buccalis, deren Parenchym doch aus reinen Schleimzellen besteht, die kein Ferment liefern (Grützner 21, Ellenberg und Hofmeister 16), auch seröse Zellen enthielten, denn an diesen Drüsen wurden deutliche Sekretkapillaren nachgewiesen. E. Müller (58), Fig. 7 und 8, Taf. I, stellte sie mit der Golgi-Methode an der Orbitalis des Hundes dar, und ich selbst konnte sie nachweisen an der Gl. buccalis und orbitalis einer während langer Zeit atropinisierten Katze (Nr. 2, Fig. 51). Folglich ist nun anzunehmen, daß die Sekretkapillaren auch in den Schleimdrüsen vorhanden sind, sie treten aber nur in gewissen Zuständen zutage, nämlich wenn die Schleimkörner aus den Zellen vollständig ausgestoßen oder nur die Schleimvorstufengranula in den Zellen vorhanden sind, sie sind dann auch nur durch geeignete Untersuchungsmethode nachzuweisen.

Auf die Frage, warum sie in schleimgefüllten Zellen nicht zu sehen sind, möchte ich die Vermutung Stöhrs (81) als eine plausible anführen. Er schreibt (a. a. O., S. 458) »auch die sekretbesitzenden Schleimzellen sind von Sekretkapillaren umgeben, die indessen meist nur an gereizten Schleimdrüsen nachzuweisen sind«, weiter noch (a. a. O. S. 451). »Die mit den Vorstufen des Sekretes und dem fertigen Sekret prall gefüllten Schleimzellen sind dicht aneinander gepreßt, so daß zwischen ihnen keine Sekretkapillare Platz hat.« Der Nachweis von Sekretkapillaren in reinen Schleimdrüsen, wie die Gl. buccalis und die Gl. orbitalis, und zwar an den sekretleeren Zellen derselben, d. h. solchen, die keine oder nur spärliche Schleimgranula enthalten, scheint mir den Einspruch Zimmermanns (a. a. O., S. 597) gegen die Annahme Stöhrs zu entkräften.

Schon Noll (a. a. O., S. 192) hat darauf aufmerksam gemacht, daß Kolossow sowohl als E. Müller aus dem Umstande, daß sekretleere Schleimzellen in ihrem Aussehen von dem der Halbmonde abweichen, zu Unrecht den Schluß zogen, die Halbmonde seien seröse Zellen. Ich schließe mich durchaus dieser Kritik Nolls an, denn, um den Fall E. Müllers ins Auge zu fassen, muß ich betonen, daß die Halbmondzellen der normalen Katzensubmaxillaris, welche er zu seiner

Vergleichung herangezogen hat, stets Sekretvorstufen der Schleimgranula enthalten, wie ich in den früheren Abschnitten hervorgehoben habe. Ich konnte aber weiter nachweisen, daß die Halbmondzellen in forciertem tätigen Zustand sekretleer werden, und daß sie dann gleich wie die schleimlosen Zellen der reinen Schleimdrüsen — Gl. orbitalis und Gl. buccalis — aussehen; man vergleiche nur meine beiden Figuren 12 und 38. Die Fig. 12 stellt die Submaxillaris der lange atropinisierten Katze Nr. 2 dar, und die Fig. 38 gibt die Buccaldrüse der gleichen Katze wieder. In beiden sieht man sekretleere Zellen von gleicher Beschaffenheit, und zwar sind die einen sekretleere Halbmondzellen, die anderen Schleimzellen in gleichem Zustande. Es geht zugleich daraus hervor, daß die Halbmondzellen wohl nicht immer ganz sekretleer sind, wie Stöhr behauptete, daß sie aber bei angestrengter Tätigkeit der Drüse sekretfrei werden können.

In bezug auf die Zweischichtigkeit der Drüsenepithelien der Submaxillaris gibt R. Krause (a. a. O.) nur für die des Hundes und der Manguste eine Einschichtigkeit des Epithels zu, für die Submaxillaris der Katze nicht. Ich weise hier auf die Submaxillaris des neugeborenen Kätzchens hin, die schon Randzellen von Schleimzellen unterscheiden läßt. In Fig. 43 sieht man beide Arten von Zellen, die dunkleren zeigen gleiche Beschaffenheit wie die Halbmondzellen der Submaxillaris von einer erwachsenen Katze, sie erreichen aber bei *R'* das Lumen des Alveolus. An anderen Stellen desselben Präparates (bei *R*) trifft man die gleichen dunkleren Zellen am Rande des Alveolus abgedrängt von den zentralen Schleimzellen liegend. Das ist aber ein Trugbild, wie schon Stöhr betont. Wenn man die gleiche Stelle durch mehrere Schnitte einer Serie nacheinander verfolgt, so sieht man, daß die Epithelien immer das Lumen erreichen (das ist in der Figur nicht gezeigt). Sonach ist der Epithelbelag der Submaxillaris der Katze ebenfalls als nur einschichtig erwiesen.

Hier füge ich noch etwas über die Halbmondbildung der Retrolingualis der Katze und des Hundes hinzu. Kolossow (33) behauptet, daß kein echter Halbmond in der Retrolingualis vorkommt, wie dies für die Orbitalis gilt. Noll (a. a. O.) sah keine echte Halbmondbildung an der Retrolingualis des Hundes bei der frischen Untersuchung. Daß die dunklen Zellen, welche Maximow u. a. für seröse Zellen hielt, nichts anderes als die sekretleeren Zellen sind, welche von Sekret gefüllten Zellen abgedrängt werden und sehr selten Halbmonde bilden, wie in der Submaxillaris, habe ich schon oben erwähnt.

Nach dem Gesagten komme ich zu dem folgenden Schluß, daß die Halbmondzellen der Submaxillaris und die granulafreien Zellen der Retrolingualis von Katzen und Hunden nicht spezifischer Natur, sondern sekretleere bzw. sekretneubildende Schleimzellen sind, was Hebold (26) und Stöhr (80) zuerst ausgesprochen haben. Ich will aber diese Phasentheorie Stöhrs nur für die von mir untersuchten Drüsen geltend machen und muß ebenso wie Noll und Metzner von einer Verallgemeinerung durchaus absehen. Es ist wohl aber nicht überflüssig, hier nochmals darauf hinzuweisen, daß wir also in der Retrolingualis der Katze echte sekretleere Schleimzellen im Sinne Stöhrs bei der gewöhnlichen Drüsenfunktion antreffen; in dieser Beziehung besteht ein großer Unterschied zwischen Submaxillaris und Retrolingualis. Bei Hunden ist dieser Unterschied nicht so groß, wie aus meiner früheren Beschreibung hervorgeht.

G. Zusammenfassung der histologischen Veränderungen der Speicheldrüsen bei dem paradoxen Speichelfluß.

Stellen wir zusammen, welche Vorgänge infolge der chronischen Atropinvergiftung sich an den Speicheldrüsen, hauptsächlich an den Granulis und dem Protoplasma derselben, erkennen lassen.

An der Submaxillaris der erwachsenen Tiere — hauptsächlich der Katze — tritt eine sehr starke sekretorische Veränderung einige Zeit nach der Injektion auf (Sekretionsstadium), besonders ausgeprägt bei der fortlaufenden Injektion von kleineren Atropinmengen; die Veränderung zeigt folgende Merkmale: mehr oder minder starke Vergrößerung der Drüsenzellen, namentlich der zentralen (Schleim-) Zellen und der randständigen (Halbmond-)Zellen, Vergrößerung der Sekretgranula, Auftreten von zahlreichen Vakuolen und von Übergangszellen zwischen zentralen und randständigen Zellen, starke Auflockerung der Epithelzellen der Ausführungsgänge. Im weiteren Verlauf verkleinern sich alle Zellen mehr und mehr; ein deutlicher Unterschied zwischen zentralen und randständigen Zellen ist schwer festzustellen; dies wird dadurch bedingt, daß die Granula beider Zellarten der Submaxillaris sich gleichartig färben. Es ist wahrscheinlich anzunehmen, einerseits, daß die reifen Sekretgranula der zentralen Zellen, welche ausgestoßen wurden, durch Nachschub von jungen Körnern ersetzt werden und daß diese Zellen somit den randständigen Zellen ähnlich werden; zweitens, daß umgekehrt die randständigen, junge Körner enthaltenden (Halbmond-)Zellen durch Reifung der Granula den Charakter zentraler Zellen annehmen. Die Vakuolisation der Zellen ist weniger ausgeprägt als im ersten Stadium, doch

ist ziemlich starke Auflockerung (Ödem) auch an der Zellbasis in den Ausführungsgängen zu bemerken. Eine Verdickung der intergranulären Protoplasmalamellen der Drüsenzellen wird nicht konstatiert (Übergangsstadium).

Im noch fortgeschritteneren Stadium (Erschöpfungsstadium) erreicht die Veränderung der Drüse ihren Höhepunkt; vor allem sieht man äußerst stark verkleinerte randständige Zellen, welche entweder körnerfrei oder körnerarm sind. Die Granula der verkleinerten Schleimzellen sind bedeutend kleiner, der Unterschied der Größe derselben gegenüber denen des vorigen Stadiums ist nicht groß. Hier und da sieht man noch Vakuolen in den Drüsenzellen. Die Ausführungsgänge, deren Epithelien keine Auflockerung aufweisen, zeigen auch eine starke Ausbuchtung der äußeren Umrisse.

An den faradisch gereizten Drüsen ist auf allen Stadien Verkleinerung der Alveolen bzw. Drüsenzellen gegenüber der Ruhedrüse kaum erkennbar und zwar in allen Fällen, mit Ausnahme eines einzigen im 1. Stadium, wo die Verkleinerung ziemlich stark auftrat. Dagegen ist die Verminderung der Granula der Halbmondzellen bedeutend, desgleichen hat auch die Vakuolisation der Zellen zugenommen. Durch Pilokarpin wurden die bekannten Zerstörungserscheinungen an den Zellen hervorgerufen. Die Veränderungen der Submaxillaris der zwei lange atropinisierten Hunde sind weitaus geringer als bei der Katze.

Die Veränderungen der Retrolingualis charakterisieren sich durch folgende Punkte: im ersten Stadium (Sekretionsstadium) treten ziemlich starke Verminderung der Sekretgranula, starke Zunahme der sekretfreien Zellen — die im allgemeinen spärliche junge Schleimgranulavorstufen enthalten können —, mehr oder minder starke Auflockerung der Zellen, eine unbedeutende Verkleinerung der Alveolen und eine starke Zunahme der Zellelemente, besonders der Plasmazellen im interstitiellen Gewebe auf. Im zweiten Stadium trifft man wieder eine größere Anzahl der mit Sekretgranulis ziemlich stark beladenen Zellen an, deren Protoplasmalamellen mehr gleichmäßig dick ausgebildet sind. In einem Fall wurden viele Zellen gefunden, welche sich im Entleerungsstadium befinden. Vakuolenbildung in den Zellen ist nicht mehr zu bemerken. Die Retrolinguales der zwei Hunde zeigen auch gleich starke Veränderungen wie bei den Katzen des zweiten Stadiums. Im Endstadium kommt die sehr starke Verminderung der Zellen mit Schleimsekretgranulis, hochgradige Schrumpfung der Alveolen bzw. Drüsenzellen, starke Zunahme der protoplasmatischen Zellen vor. Auffallend ist, daß die Schleimgranula sehr

fein sind und daß die blau- oder dunkelgrünen Sekretvorstufen nicht mehr zu finden sind.

Bei der faradischen Reizung zeigt im Gegensatz zur Submaxillaris die Retrolingualis des ersten und zweiten Stadiums gleichfalls wie bei der normalen Drüse starke Zellverkleinerung und Verminderung der Schleimgranula; diese ist aber an der Retrolingualis des dritten Stadiums nicht erkennbar. Pilokarpin ruft gleiche Zerstörung der Zellen hervor wie bei der Submaxillaris.

Das Verhalten der Orbitalis und Buccalis steht demjenigen der Retrolingualis sehr nahe, aber im allgemeinen sind die Veränderungen viel geringfügiger. In den meisten Fällen, welche kürzer oder länger mit Atropin behandelt wurden, zeigt sich eine mäßige Verminderung der Schleimgranula und dementsprechend eine Zunahme der basalen Protoplasmamasse. Außerdem ist auffallend die Erweiterung der Lumina der Alveolen und Gänge, die reichliche Sekretmassen enthalten. In einem einzigen Falle mit sehr langer Atropinisierung wurde eine hochgradige Schrumpfung der Alveolen, Atrophie der Schleimzellen, starke Verminderung der Schleimgranula und außerordentliche Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes gefunden. Starke Wucherung des Bindewebes und starke Degeneration der Drüsenzellen wurden auch in einigen Läppchen der Orbitalis bzw. Buccalis bei drei anderen atropinisierten Katzen und auch bei einer Kontrollkatze beobachtet, während die oben erwähnte starke Alteration bei einer Katze gleichmäßig in allen Läppchen der betreffenden Drüse konstatiert wurde.

An der Parotis konnte ich deutliche, wenn auch nur mäßig starke, sekretorische Veränderungen nachweisen, wie man sie bei der tätigen Parotis zu sehen gewohnt ist, d. h. Verkleinerung der Alveolen, Verminderung bzw. Verkleinerung der Granula, Auftreten von roten Körnern (bei Altmannscher Färbung). Nach Pilokarpininjektion trat die bekannte reichliche Vakuolenbildung auf.

An den verschiedenen Speicheldrüsen von neugeborenen Kätzchen, deren Muttertiere verschieden lange mit Atropin behandelt wurden, lassen sich deutliche Zeichen einer starken Tätigkeit erkennen, deren Intensität der Dauer der Atropininjektion parallel läuft. Starke Verminderung der Sekretgranula, Zunahme der protoplasmatischen Teile, Erweiterung des Lumens der Alveolen u. a. m. sind auch hier wie an den Drüsen der erwachsenen Tiere die charakteristischen Merkmale. Dabei wurde keine Hemmung in der zeitlichen Entwicklung der Drüsenelemente konstatiert.

Aus dem oben beschriebenen geht hervor, daß die sämtlichen Schleim- und Schleimspeicheldrüsen der erwachsenen und neugeborenen Tiere durch die chronische Atropinvergiftung in einen stark tätigen Zustand geraten sind. Die (anfänglich) außerordentlich lebhafte Sekretion führt die Drüse schließlich in einen Zustand, in welchem der Ersatz des Verbrauchten nicht mehr in normaler Weise vor sich geht; wir wählten dafür im Anschluß an das histologische Bild den Namen der Erschöpfung; die lebhafte Absonderung, welche die Drüsen auch jetzt noch zeigen können, vollzieht sich dabei wohl in abnormer Weise. Daß die Atropinisierung zu einer Atrophie der Drüsenzellen und damit zu der sekundären Wucherung des interstitiellen Bindegewebes infolge der beständigen Tätigkeit der Drüse führen kann, ist nicht unmöglich; die von mir nachgewiesene hochgradige Atrophie der Buccalis und Orbitalis der einen Katze können wohl als Bestätigung einer solchen Annahme gelten. Da aber diese Veränderungen nur bei einem Tier, und zwar nur an Orbitalis und Buccalis gefunden wurden, ist es vorläufig nicht zu entscheiden, ob sie als eine für die paradoxe Speichelsekretion charakteristische Folgeerscheinung zu betrachten sind.

Vergleicht man diese Veränderungen der verschiedenen Drüsen infolge der Atropinvergiftung mit denjenigen, welche verschiedene Autoren für den tätigen Zustand als charakteristisch an den entsprechenden Speicheldrüsen beschrieben haben (R. Heidenhain 22, Beyer 4, Lavdowsky 39, Langley 42, E. Müller 61, Biedermann 6, Noll 66, 67), so erkennt man eine Übereinstimmung in mancher Beziehung. Jedoch in einigen Punkten fehlt diese Übereinstimmung, nämlich in bezug auf das 1. Stadium: die Vergrößerung der Alveolen bzw. der zentralen und randständigen Zellen der Submaxillaris, sowie die starke Auflockerung des Protoplasmas der Retrolingualis. Beide Veränderungen wurden im Anfangsstadium konstatiert, wo die Tiere verhältnismäßig kurz mit mäßigen Mengen von Atropin behandelt wurden und sehr reichliche dünnflüssige Speichelsekretion aufwiesen. Wir können vorläufig diesen Unterschied nicht für durchgreifend erklären, sondern müssen ihn einstweilen als eine Folge der abnormen (pathologischen) Reizsetzung (chronische Atropinvergiftung) registrieren. Wir möchten aber darauf hinweisen, daß diese Beobachtung nicht isoliert dasteht, sondern daß Hitzker (a. a. O.) durch gleichzeitige faradische Reizung der Chorda und des Sympathikus bei Hunden an der Submaxillaris eine Vergrößerung der zentralen Zellen und der Randzellen beobachtet hat. Ich habe diese Vergrößerung nur bei Katzen beobachtet, da meine Versuche an Hunden nur, wie er-

wähnt, von geringer Zahl waren und keine entsprechenden Anfangsstadien lieferten, und kann daher auf die interessante Frage, inwieweit die Vergrößerung beider Zellgattungen der Submaxillaris von der kombinierten Reizung der Chorda tympani und des Sympathikus abhängig ist, wie Hitzker betont, vorläufig nicht eintreten, obwohl die Beobachtungen dieses Autors geeignet sind, in gewisser Hinsicht ein Licht auf die Vorgänge zu werfen, die sich bei der Drüsentätigkeit als Folge chronischer Atropinisierung nachweisen lassen.

Wenn wir oben im Anschluß an die Beschreibung unserer Versuche hervorhoben, daß Chorda obwohl als Sympathikus in der großen Mehrzahl unserer Versuche am Ende der Atropinisierungsperiode noch faradisch reizbar waren, so können wir an Hand der Hitzkerschen Resultate wohl noch etwas weiter gehen und vermuten, daß beide Nerven, Chorda und Sympathikus, an der Herbeiführung der paradoxen reflektorischen Speichelsekretion beteiligt sind.

Die ungemein hochgradige Durchtränkung des Protoplasmas der der Zellen der Retrolingualis mit flüssiger Masse, die ich oben genau beschrieben und abgebildet habe, könnte man wohl sicher als einen abnormen Sekretionsmodus bezeichnen, denn ich vermißte solche Veränderung in den Beschreibungen der früheren Autoren. Man könnte auch versucht sein diese Verflüssigung der Zellsubstanz — teilweise auch der Schleimgranula — mit der Vakuolenbildung in der Zelle zu vergleichen, welche Biedermann (67), Ranvier (75), Langley (44), Noll (66), Arnold (2) u. a. in Schleimzellen infolge von Nervenreizung oder Pilokarpininjektion nachgewiesen haben. Aber die Verflüssigung des Protoplasmas ist keineswegs gleichzustellen den zu Tropfen verflüssigten Sekretgranulis, welche zur Ausscheidung bereit sind, denn in meinen Präparaten der Retrolingualis kann ich keine Sekretvakuolen nachweisen, welche in der Submaxillaris der gleichen Tiere sehr zahlreich aufgetreten sind. Ich nehme daher an, daß bei der Retrolingualis — in geringem Grade auch bei der Buccalis und Orbitalis atropinisierter Katzen — das Protoplasma durch den abnormen Tätigkeitsprozeß verflüssigt wird, wahrscheinlich durch starke Wasseraufnahme in den Zellen, und daß diese verflüssigte Masse ausgestoßen werden kann. Jedenfalls scheint der verflüssigende Prozeß sehr rasch und stark vor sich zu gehen, denn die affizierten Teile des Zellprotoplasmas sind stets sehr groß. Man könnte auch die Verflüssigung als eine zerstörende Wirkung des Atropins auf die Zelle selbst auffassen, aber das kann nicht der Fall sein, denn sonst müßte dieselbe Störung immer in jedem Fall auftreten. Eine wahrscheinliche Erklärung für dieselbe kann man in dem abnormen Stoff-

wechsel der Drüse suchen, sei es in bezug auf Wasser, Salze oder organische Substanz, aber dafür geben die bisherigen Erfahrungen in dieser Beziehung (R. Heidenhain 23, Bainbridge 5, Barcroft 8) keine Anhaltspunkte.

Weiter vergleichen wir die histologischen Ergebnisse der paradoxen Speichelsekretion mit denen der paralytischen Sekretion infolge Durchtrennung der Chorda tympani, speziell mit den von Maximow (a. a. O.) beschriebenen, welcher besonders eingehend die mikroskopischen Veränderungen infolge Chordatrennung untersuchte. Ihm zufolge wird nach der lebhaften Sekretion starke Atrophie, besonders der Retrolingualis, beobachtet, außerdem eine Zerstörung der Zellen (Schleimzellen). Bei paradoxer Speichelsekretion durch Atropinisierung habe ich makroskopisch keine merkbare Atrophie der Submaxillaris oder Retrolingualis gefunden, wohl aber eine solche der Orbitalis — auch mikroskopisch der Buccalis — konstatiert, die ich aber als zufällige betrachten muß. Daraus folgt, daß diese beiden so ähnlichen Erscheinungen — Speichelsekretion als Folge pathologischer Vorgänge —, wie sie sich in den ursächlichen Momenten unterscheiden (vgl. meine obigen Ausführungen), so auch in histologischer Hinsicht verschieden sind, wenn auch im Verlauf beider Prozesse ähnliche Bilder auftreten.

III. Schlußfolgerungen.

1. Bei der chronischen Atropinvergiftung konnte ich reflektorische, profuse Speichelsekretion bei Katzen ausnahmslos (zehn Fälle) und bei einem Hunde (von zwei untersuchten Fällen) konstatieren.

2. Diese Speichelsekretion (paradoxer Speichelfluß nach Metzner) tritt einige Zeit, durchschnittlich 4—6 Tage nach der ersten Atropininjektion, auf und dauert mehrere Wochen oder Monate an, wenn man die Injektion fortsetzt. Ist das Tier in den entsprechenden Zustand gelangt, so erhält man den reflektorischen Speichelfluß 10—24 Stunden nach der letzten Injektion; derselbe wird durch eine kleine Atropindosis sofort aufgehoben.

3. Die Chorda tympani und N. sympathicus waren bei den behandelten Tieren gewöhnlich faradisch gut erregbar.

4. Ausnahmsweise fand ich die Chorda tympani unerregbar, obwohl die paralytische Speichelsekretion nahezu auf der Höhe stand (zwei Fälle von Katzen).

5. Die Speichelsekretion bei chronischer Atropinvergiftung ist keine direkte, sondern eine indirekte Folge der Atropinwirkung auf die Speicheldrüse.

6. Das Zentralnervensystem und damit auch das Speichelzentrum der Medulla oblongata gelangt infolge der Atropinwirkung in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit; der dort entstandene Reizimpuls schlägt sowohl den Weg über die Chorda tympani als auch den Sympathikus ein.

7. Die Metznersche Vermutung, daß die vom Zentralnervensystem ausgehende Erregung vornehmlich durch den Sympathikus nach der Drüse geleitet würde, hat sich nicht bestätigt, wenigstens nicht für die Mehrzahl der Fälle. Daß die Leitung des Sympathikus dazu allerdings unter Umständen genügt, beweisen die Fälle, bei denen die Chorda nicht mehr faradisch erregbar war.

8. Bei elf Katzen und zwei Hunden konnte ich sehr starke Veränderungen der Submaxillaris, Retrolingualis, Orbitalis, Buccalis und mäßig starke der Parotis konstatieren, die als »Tätigkeitsveränderungen« anzusprechen sind.

9. Bei fünf neugeborenen Kätzchen, deren Mütter Atropininjektionen bekamen, konnte ich starke Veränderungen der Submaxillaris, Retrolingualis, Orbitalis und Buccalis nachweisen, welche ebenfalls auf die »Tätigkeit« dieser Drüsen hinweisen.

10. Eine hemmende Wirkung des Atropins auf die Entwicklung der Speicheldrüsen konnte ich bei den neugeborenen Kätzchen atropinisierter Mutterkatzen nicht konstatieren.

11. Die Halbmondzellen der Submaxillaris der Katze und des Hundes sind nicht als seröse Zellen zu betrachten, sondern als Schleimzellen in gewissem funktionellen Zustande anzusehen.

Zum Schluß gestatte ich mir, Herrn Prof. Dr. R. Metzner für die gütige Aufnahme in seinem Institut und für die stete Förderung sowie für die Benützung seines gesamten Materials meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Dem Herrn Dr. H. Martin, Assistent am Phyisologischen Institut, bin ich für seinen Beistand bei den von Prof. Metzner ausgeführten Experimenten zu Dank verpflichtet. Auch Fräulein Egger spreche ich für ihre freundliche Hilfe bei der Herstellung der mikroskopischen Präparate meinen herzlichsten Dank aus.

Literatur-Verzeichnis.

1. Altmann, Die Elementarorganismen und ihre Beziehung zu den Zellen. Leipzig 1894. — 2. Arnold, J., Über Plasmastrukturen und ihre funktionelle Bedeutung. Jena 1914. — 3. Anrep, Über chronische Atropinvergiftung. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 21, S. 185, 1880. — 4. Beyer, Die Glandula sublingualis, ihr histologischer Bau und ihre funktionellen Veränderungen. Inaug.-Diss. Bres-

lau 1879. — 5. Bainbridge, Observations on the lymphflow from the submaxillary gland of the dog. Journ. of phys. Vol. 26, p. 79ff., 1900—1901. — 6. Biedermann, Zur Histologie und Physiologie der Schleimsekretion. Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss., Math.-Naturw. Kl., 3. Abt., Bd. 94, S. 25, 1886. — 7. Derselbe, Über morphologische Veränderungen der Zungendrüsen des Frosches bei Reizung der Drüsennerven. Ebenda Bd. 86, S. 67, 3. Abt., 1882. — 8. Barcroft, The gaseous metabolism of the submaxillary gland. Part III. The effect of chorda activity on the respiration of the gland. Journ. of phys. Vol. 27, 1901. — 9. Bradford, Some points in the physiology of gland nerves. Ebenda Vol. 9, p. 287, 1888. — 10. Cl. Bernard, Du rôle des actions réflexes paralysantes dans le phénomène des sécrétions. Journ. de l'anat. et de la physiol. norm. etc. Vol. 1, 1864. — 11. Cloetta, Über das Verhalten des Atropins bei verschieden empfindlichen Tierarten. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Supplement 1908, Schmiedeberg-Festschrift S. 119. — 12. Derselbe, Über Angewöhnung an Atropin. Ebenda Bd. 64, S. 425, 1911. — 13. Chievitz, Beiträge zur Entwicklungsgeschichte der Speicheldrüsen. Arch. f. Anat. u. Phys., Anat. Abt. S. 401, 1885. — 14. Cushny, Pharmacology and Therapeutics or the action of Drugs. London 1910. — 15. v. Ebner, Über die Anfänge der Speichelgänge in den Alveolen der Speicheldrüsen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 8, S. 481, 1872. — 16. Ellenberger und Hofmeister, Die Funktionen der Speicheldrüsen der Haussäugetiere. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilkunde Bd. 11, S. 61, 1885. — 17. Falcone, Contrib. à l'histogénèse et à la struct. des gl. salivaires. Arch. ital. de Biolog. T. 30, p. 304, 1898. — 18. Fuchs-Wolfring, Über den feineren Bau der Drüsen des Kehlkopfes und der Luftröhre. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 52, S. 735, 1898. — 19. Giannuzzi, Von den Folgen des beschleunigten Blutstromes für die Absonderung des Speichels. Bericht d. kgl. sächs. Ges. d. Wiss., Math.-Phys. Kl., Bd. 17, S. 68, 1865. — 20. v. Gräfe, Über die hypodermatischen Einspritzungen usw. Gräfes Arch. Bd. 9, Abt. 1, S. 71, 1862. — 21. v. Grützner, Notizen über einige ungeformte Fermente des Säugetierorganismus. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 12, S. 287, 1876. — 22. Heidenhain, R., Studien des physiol. Instituts zu Breslau. Hft. 4, 1868. — 23. Derselbe, Physiologie der Absonderungsvorgänge. Hermanns Handbuch. d. Phys. Bd. 5, Abt. 1 und 2, 1883. — 24. Derselbe, Über sekretorische und trophische Drüsennerven. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 17, S. 1, 1878. — 25. Heidenhain, M., Plasma und Zelle. Erste Abteilung. Allgem. Anatomie der lebendigen Masse. Die Grundlagen der mikroskopischen Anatomie, die Kerne, die Zentren und die Granulalehre. Jena 1907. — 26. Hebold, Ein Beitrag zur Lehre von der Sekretion und Regeneration der Schleimzellen. Inaug.-Diss. Bonn 1879. — 27. Held, Beobachtung am tierischen Protoplasma. I. Arch. f. Anat. u. Phys., Anat. Abt., 1899. — 28. Harnack, Über chronische Atropinvergiftung. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 21, S. 185, 1880. — 29. Hitzker, Über den Einfluß der Nervenleitung auf das mikroskopische Bild der Gl. submaxillaris des Hundes. Ebenda Bd. 154, S. 487, 1914. — 30. Keuchel, Das Atropin und die Hemmungsnerven. Inaug.-Diss. Dorpat 1868. — 31. Koppe, Die Atropinvergiftung. Ebenda 1866. — 32. Kratter, Beobachtungen und Untersuchungen über die Atropinvergiftung. Vrtljschr. f. gerichtl. Med. Bd. 44, S. 88, 1886. — 33. Kollossow, Eine Untersuchungsmethode des Epithelgewebes, besonders der Drüsenepithelien usw. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 52, S. 1, 1898. — 34. Krause, R., Zur Histologie der Speicheldrüsen. Ebenda Bd. 45, S. 93, 1895. — 35. Derselbe, Beiträge zur Histo-

logie der Speicheldrüsen. Die Bedeutung der Giannuzzischen Halbmonde. Ebenda Bd. 49, S. 707, 1897. — 36. Derselbe, Beiträge zur Histologie der Speicheldrüsen. Über die Ausscheidung des indig-schwefelsauren Natrons durch die Gl. submaxillaris. Ebenda Bd. 59, S. 407, 1902. — 37. Derselbe, Kursus der normalen Histologie. Berlin 1911. — 38. Küchenmeister, Über die Bedeutung der Giannuzzischen Halbmonde. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 46, S. 621, 1895. — 39. Lavdowsky, Zur feineren Anatomie und Physiologie der Speicheldrüsen, insbesondere der Orbitaldrüse. Ebenda Bd. 13, S. 281, 1877. — 40. Langley, Schäfers Textbook of physiology Vol. 1, London 1898. — 41. Derselbe, On the structure of the mucous salivary glands. Proceedings of the Royal Society Nr. 244, 1886. — 42. Derselbe, On the changes in serous glands during secretion. Journ. of phys. Vol. 2, p. 261, 1879—80. — 43. Derselbe, On the physiology of the salivary secretion. Part. III. The paralytic secretion of saliva. Ebenda Vol. 6, p. 71, 1885—86. — 44. Derselbe, On the histology of the mucous salivary glands and on the behavior of their mucous constituents. Ebenda Vol. 10, p. 433, 1889. — 45. Derselbe, On the antagonism of poisons. Ebenda Vol. III, p. 11, 1880—82. — 46. Derselbe, On the physiology of salivary secretion. Part IV. The effect of atropine upon the supposed varieties of secretory nervefibres. Ebenda Vol. IX, p. 55, 1888. — 47. Derselbe, On the physiology of the salivary secretion. Part. I. The influence of the chorda tympani and sympathetic nerves upon the secretion of the submaxillary gland of the cat. Ebenda Vol. I, p. 96. 1878—79. — 48. Derselbe, On the physiology of the salivary secretion. Part. II. On the mutual antagonism of atropine and pilocarpine having especial reference to their relations in the submaxillary gland of the cat. Ebenda p. 339. — 49. Laserstein, Über die Anfänge der Absonderungswege in den Speicheldrüsen und im Pankreas. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 55, S. 417, 1896. — 50. Liadze, Die Backen- und Lippendrüsen des Hundes und der Katze. Inaug.-Diss. Basel 1910. — 51. Maximow, Beiträge zur Histologie und Physiologie der Speicheldrüsen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 58, S. 1, 1901. — 52. Metzner, Die histologischen Veränderungen der Drüsen bei ihrer Tätigkeit. Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen Bd. 2, 1906—07. — 53. Derselbe, Über paradoxen Speichelfluß bei chronischer Atropinvergiftung. (Vorläufige Mitteilung.) Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte. 80. Vers. zu Cöln. 2. Abt., 1909. — 54. Derselbe, Beiträge zur Morphologie und Physiologie einiger Entwicklungsstadien der Speicheldrüsen karnivorer Haustiere, vornehmlich der Katze. Verhand. d. Naturforsch.-Ges. in Basel Bd. XX, Hft. 1, 1909. — 55 Derselbe, Entwicklung, Bau und Funktion von Speicheldrüsen. Zentralbl. f. Phys. Bd. 23, S. 268, 1909. — 56. Derselbe, Mitteilungen über Wirkung und Verhalten des Atropins im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 68, S. 110, 1912. — 57. Derselbe, Die wichtigsten Methoden zur Darstellung von Zellgranulationen in fixierten Objekten. Abderhaldens Handbuch d. bioch. Arbeitsmethoden Bd. 8, 1914. — 58. Müller, E., Om inter- och intracellulära Körtergånger. Akademisk afhandling. Stockholm 1894. — 59. Derselbe, Über Sekretkapillaren. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 45, S. 463, 1895. — 60. Derselbe, Drüsenstudien I. Die serösen Speicheldrüsen. Arch. f. Anat. u Phys., Anat. Abt., Hft. 5-6, S. 305, 1896. — 61. Derselbe, Drüsenstudien II. Zeitschr. f. wiss. Zoolog. Bd. 64, S. 624, 1898. — 62. Mislawsky und Smirnow, Zur Lehre von der Speichelabsonderung. Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., Suppl. 1893, S. 29. — 63. Dieselben, Weitere Untersuchungen über die Speichelsekretion. Ebenda 1896, S. 93. — 64. Mathews,

The spontaneous secretion of saliva and the action of atropine. The Americ. journ. of phys. Vol. 4, p. 482, 1901. — 65. Derselbe, The action of pilocarpine and atropine on the embryos of the starfish and the sea-urchin. Ebenda Vol. 6, p. 207, 1902. — 66. Noll, Das Verhalten der Drüsengranula bei der Sekretion der Schleimzelle und die Bedeutung der Giannuzzischen Halbmonde. Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., Suppl. 1902, S. 166. — 67. Derselbe, Morphologische Veränderungen der Tränendrüsen bei der Sekretion usw. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 58, S. 487, 1901. — 68. Nußbaum, Über den Bau und die Tätigkeit der Drüsen. Ebenda Bd. 13, S. 721, 1877. — 69. Nadler, Zur Histologie der menschlichen Lippendrüsen. Ebenda Bd. 50, S. 419, 1897. — 70. Owsjanitzky, Zur Physiologie der Speicheldrüsen. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1891. Zitiert nach Jahresber. f. Anat. u. Phys. Bd. 20, 1891. — 71. Oppel, Lehrbuch der vergleichenden mikr. Anatomie der Wirbeltiere Bd. 3, Jena 1900. — 72. Pawlow, Die äußere Arbeit der Verdauungsdrüsen und ihr Mechanismus. Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen Bd. 2, S. 666, 1907. — 73. Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie. Leipzig 1909. — 74. Roßbach, Über die Gewöhnung an Gift. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 21, S. 216, 1880. — 75. Ranvier, Des vacuoles des cellules caliciformes, des mouvements de ses vacuoles et des phénomènes intimes de la sécrétion du mucus. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences T. 104, Nr. 12, p. 819, 1887. — 76. Retzius, Über die Anfänge der Drüsengänge und die Nervenendigungen in den Speicheldrüsen des Mundes. Biolog. Untersuch. N. F., Bd. 3, Hft. 9. Stockholm 1892. Zitiert nach Metzner, Nagels Handbuch Bd. II. — 77. Seidenmann, Beiträge zur Mikrophysiologie der Schleimdrüsen. Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Phys. Bd. 10, S. 599, 1893. Zitiert nach Noll, Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., Suppl. 1902. — 78. Solger, Über den feineren Bau der Gl. submaxillaris des Menschen. Festschrift für Gegenbauer. 1896. — 79. Schiefferdecker, Zur Kenntnis des Baues der Schleimdrüsen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 23, S. 382, 1884. — 80. Stöhr, Über Schleimdrüsen. Festschrift für A. v. Kölliker. 1887. — 81. Derselbe, Über Randzellen und Sekretkapillaren. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 47, S. 447, 1896. — 82. Derselbe, Lehrbuch der Histologie. Jena 1896. — 83. Sollmann, The simultaneous action of pilocarpine and atropine on the developing embryos of the sea-urchin and starfish. A contribution to the study of the antagonistic action of poisons. The Americ. journ. of phys. Vol. X, p. 352, 1904. — 84. Schmiedeberg, O., Pharmakologie. Leipzig 1913. — 85. Zimmermann, Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 52, S. 552, 1898.

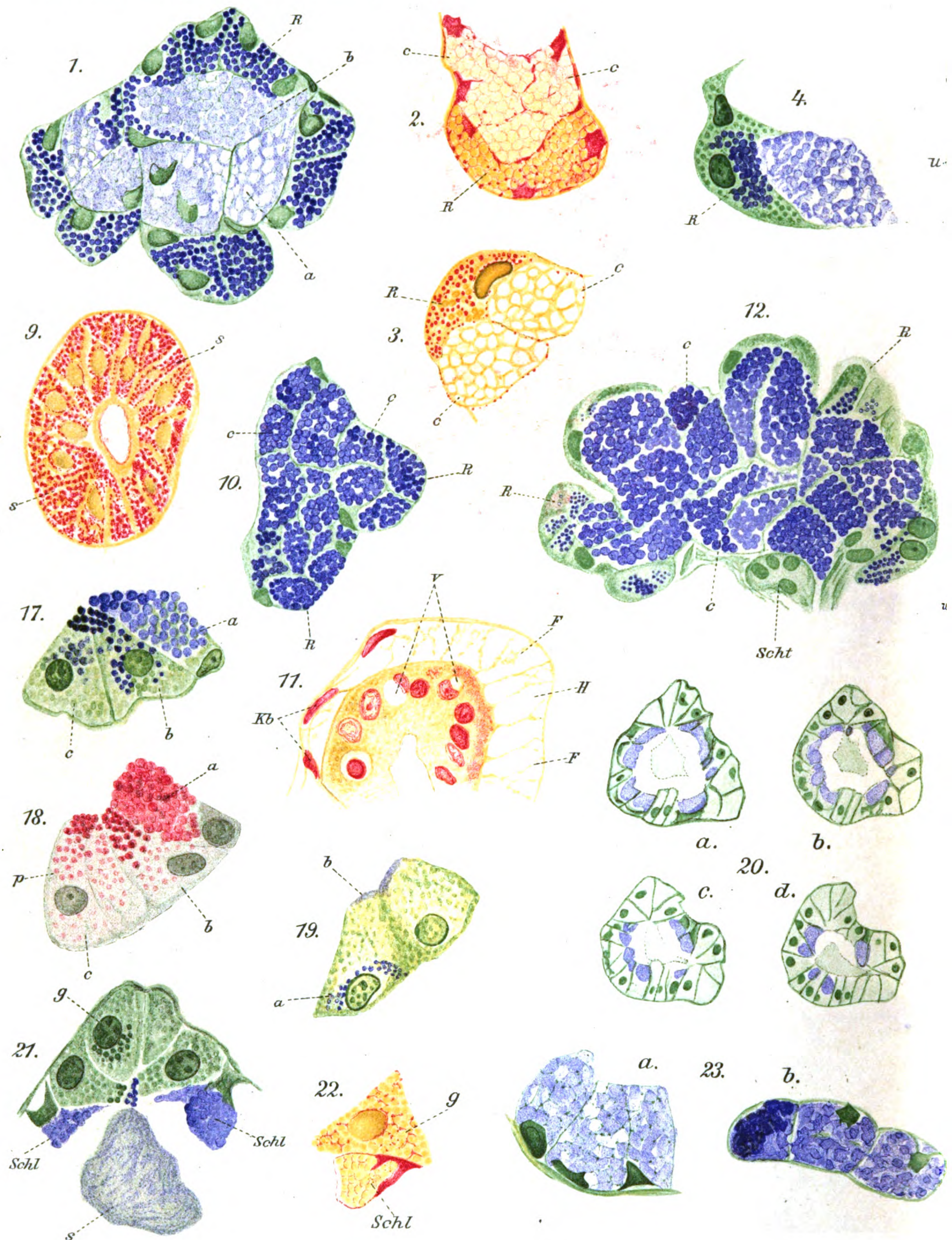
Erklärung der Abbildungen.

Sämtliche Figuren wurden vom Verfasser selbst nach seinen mikroskopischen Präparaten hergestellt. Die Drüsenstückchen sind, wenn nichts Besonderes bemerkt, mit M2C fixiert und die Präparate mit Zeiß, Homog. Imm. 2 mm, Ap. 1,30, Komp. Okul. 4 gezeichnet. Die Bezeichnung des Färbungsverfahrens (z. B. T-Präparat usw.) ist die gleiche wie im Text.

Fig. 1. Gl. submaxillaris einer normalen Katze. T-Präparat. $R =$ mit opakblauen Körnern gefüllte Randzellen; A und $B =$ zentrale (Schleim-)Zellen, die Granula in A nicht konserviert, in B gut konserviert. Die Grenze einzelner Schleimzellen schwer sichtbar.

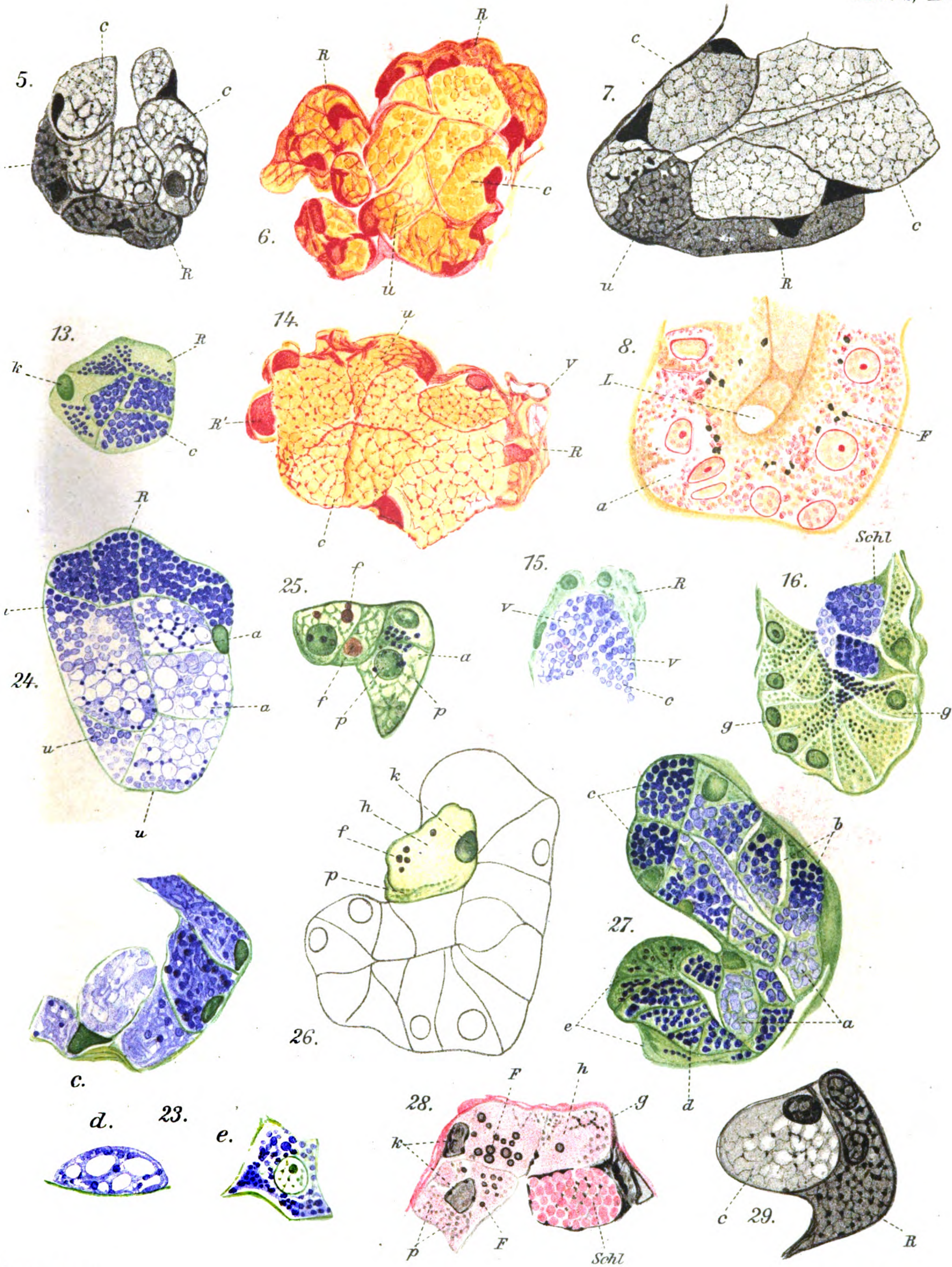
Fig. 2. Dieselbe wie Fig. 1. F-P-Präparat. $R =$ Randzellen, mit dunkel graugelben Granulis gefüllt, rote protoplasmatische Netzwerke sehr deutlich;

Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 83.



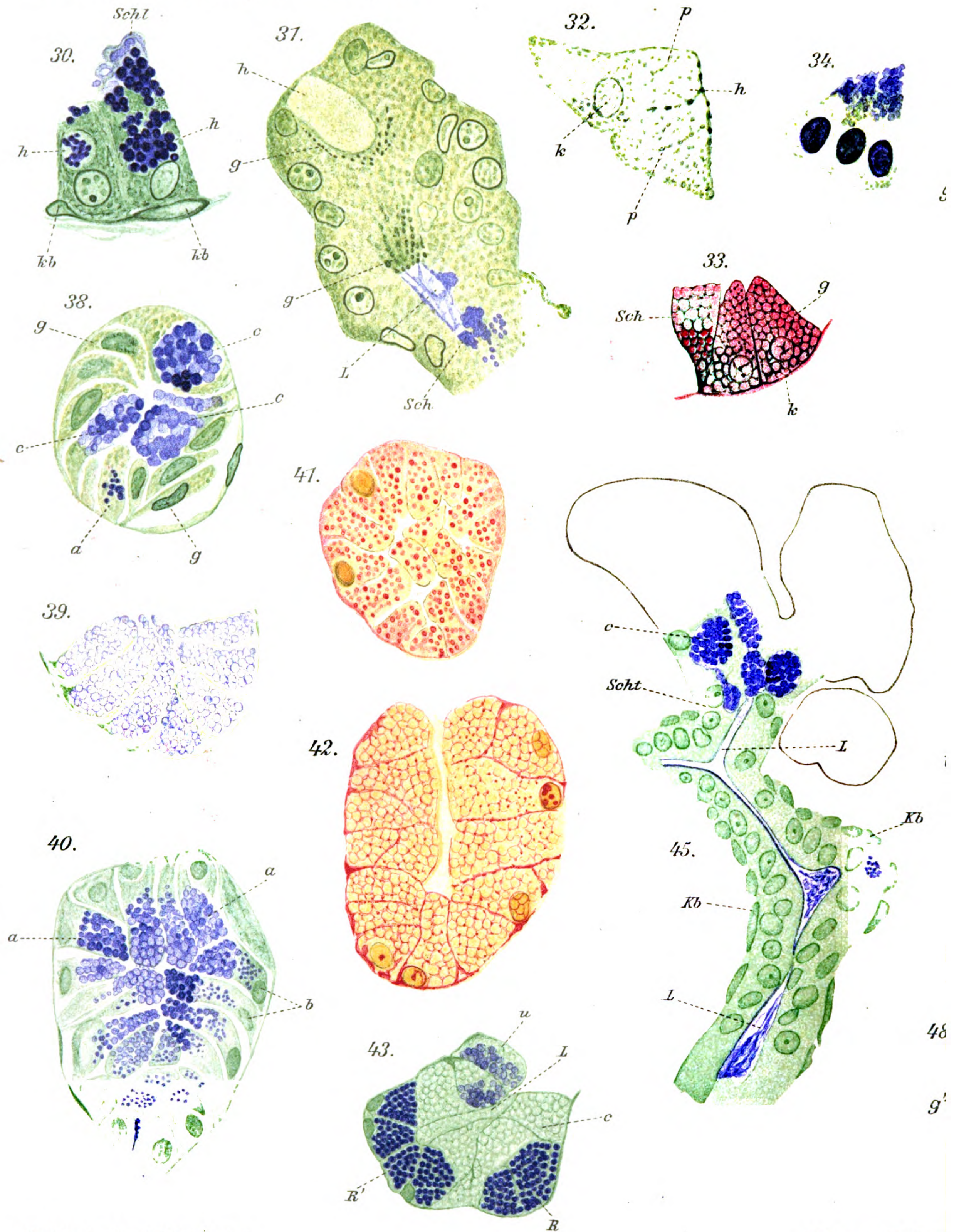
Dr. Arima ad nat delin et pinx.

Verlag von F.C.W.



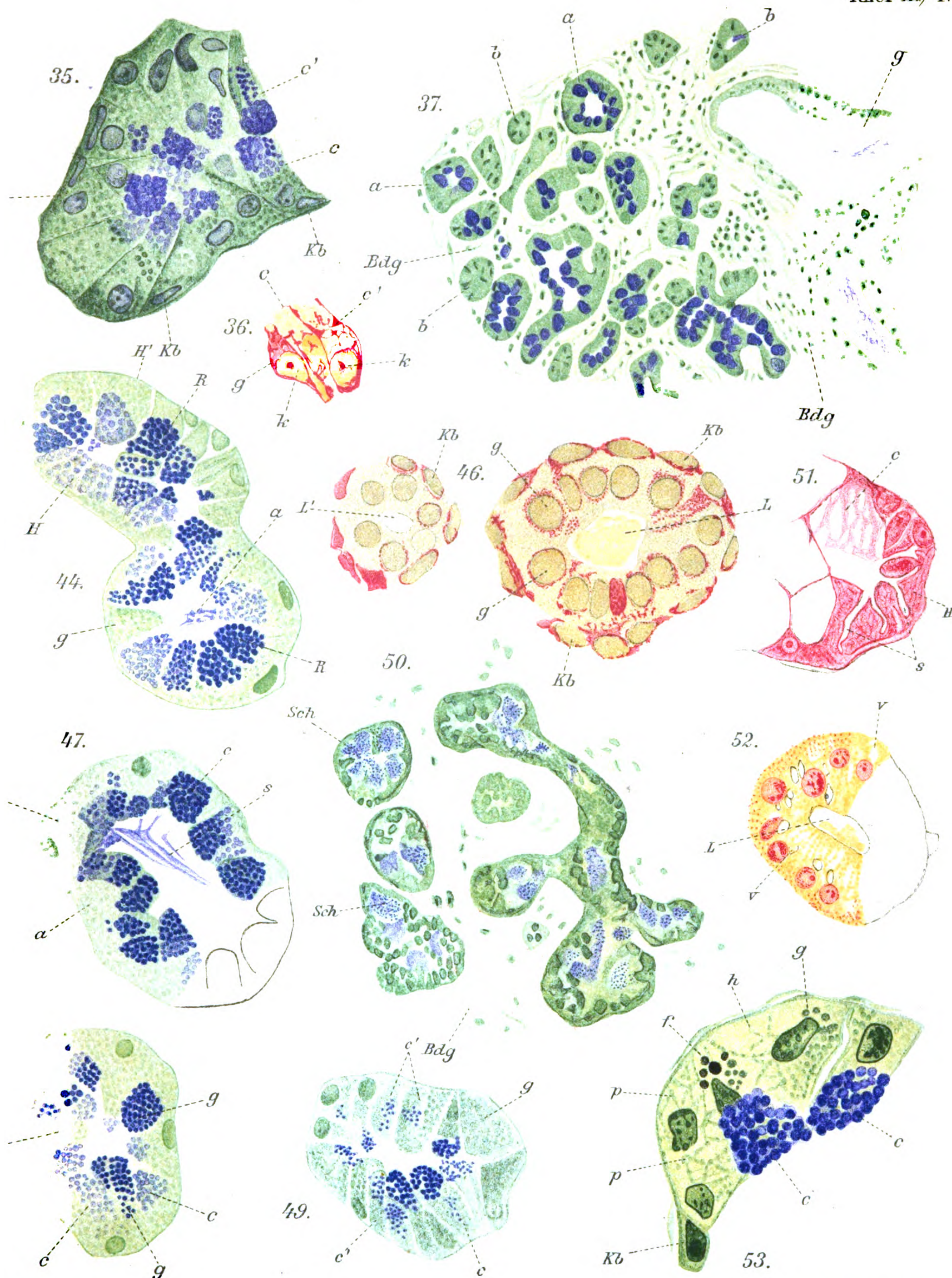
ögel in Leipzig

Lith.Anst v.E.A.Funke.Leipzig



Dr. Arima ad nat delin et pinx.

Verlag von F.C.W.V



jel in Leipzig.

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig

C = Schleimzellen, Granula hellgraugelb gefärbt, spärliche fuchsinophile Körnchen sichtbar.

Fig. 3. Gl. submaxillaris eines normalen Hundes. F-P-Präparat. R = Randzellenkomplex mit zahlreichen fuchsinophilen Körnchen und spärlichen, groben, graugelben Granulis; C = zentrale (Schleim-)Zellen, deren Granula nicht konserviert sind.

Fig. 4. Dieselbe wie Fig. 3. T-Präparat. R = Randzellenkomplex, dunkelblaue Granula ziemlich reichlich sichtbar.

Fig. 5. Gl. submaxillaris einer normalen Katze. E-Präparat. R = Randzellen; C = Schleimzellen; U = Übergangszellen.

Fig. 6. Gl. submaxillaris der normalen Katze nach Reizung der Chorda tympani. F-P-Präparat. R = Randzellen; C = Schleimzellen; U = Übergangszellen.

Fig. 7. Dieselbe wie Fig. 6. E-Präparat. C = stark vergrößerte Schleimzellen; R = Randzellenkomplex; U = Übergangszellen.

Fig. 8. Aus einem Speichelrohr der Atropinkatze Nr. 7. F-P-Präparat. A = starke Auflockerung des Zellprotoplasmas; L = Lumen des Ganges; F = Fetttropfen.

Fig. 9. Querschnitt eines Speichelrohres von normaler Katze. F-P-Präparat. S = reihenförmige Anordnung der fuchsinophilen Körner.

Fig. 10. Gl. submaxillaris der Katze XVIa, Nr. 12 (Übergangsstadium). T-Präparat. Die Granula der Randzellen (R) und der zentralen Zellen (C) sind gleich groß, tiefblau gefärbt.

Fig. 11. Ein Teil vom Speichelrohr der Katze XVIa, Nr. 12 (Übergangsstadium). F-P-Präparat. V = Vakuolen; H = Hohlräume zwischen Epithelzellen und Membrana propria; F = Fädchen, welche die Hohlräume durchziehen; Kb = Korbzelle.

Fig. 12. Gl. submaxillaris der Katze Nr. 2 (Erschöpfungsstadium). T-Präparat. R = Randzellenkomplexe mit spärlichen feinen Granulis; C = Schleimzellen; $Scht$ = Schaltstück.

Fig. 13. Ein Endstück der Gl. submaxillaris von Katze Nr. 2. T-Präparat. R = eine Randzelle, mit spärlichen feinen dunkelblauen Körnern an der Oberfläche; C = schleimgranulahaltige Zelle; K = Kern. Vergrößerung: Homog. Imm. 2 mm, Komp. Okul. 6.

Fig. 14. Gl. submaxillaris der Katze Nr. 3 (Erschöpfungsstadium). F-P-Präparat. Die Grenze einzelner Schleimzellen ist nicht immer deutlich. R = stark verkleinerte Randzellen mit Vakuolen (V); R' = sehr kleine Randzelle mit verhältnismäßig großem Kern und sehr spärlicher Protoplasmamasse; C = Schleimzellen, Protoplasma deutlich als Netzwerk sichtbar; U = Übergangszelle.

Fig. 15. Teil eines Alveolus der faradisch gereizten Gl. submaxillaris der Katze Nr. 2. T-Präparat. R = Randzelle ohne blaue Granula, Kern sehr deutlich sichtbar; C = Schleimzellen; einzelne Granula nicht scharf zu sehen, spärliche Vakuolen (V) erkennbar.

Fig. 16. Gl. retrolingualis der normalen Katze. T-Präparat. $Schl$ = Schleimzellen mit gut konservierten, violettblau gefärbten Granulis gefüllt; G = grüne Zelle, welche in dem apikalen Teile tiefgrüne oder grünblaue Körner, in der basalen Zone grüne oder grüngelbe Körner enthalten.

Fig. 17. Einzelne Zellen der Gl. retrolingualis wie Fig. 16. T-Präparat. A = Schleimzelle; die Granula sind groß, mehr blaß gefärbt; B und C = grüne

Zellen mit dunkelblauen, grünblauen oder dunkelgrünen Granulis; protoplasmatische Körner grüngelb. Vergrößerung: Homog. Imm. 2 mm, Ap. 1,40, Komp. Okul. 6.

Fig. 18. Das gleiche Präparat wie Fig. 17. Toluidinblaufärbung ohne Alkoholdifferenzierung, in der Farblösung untersucht. *A* = Schleimzellen, Schleimgranula schön rot gefärbt; *B* und *C* = grüne Zellen der Fig. 17 mit dunkel violettroten Granulis; *P* = schwach rotgefärbte Körner der grünen Zelle (s. im Text).

Fig. 19. Zwei grüne Zellen aus der Gl. retrolingualis der Katze Nr. 8. T-Präparat. *A* = junge Schleimgranula in der Nähe des Kernes; *B* = Schleimmasse an der Oberfläche der Zelle.

Fig. 20. Ein Alveolus der faradisch gereizten Retrolingualis einer normalen Katze in vier aufeinanderfolgenden Serienschnitten (halb schematisiert). T-Präparat. Vergrößerung: Homog. Imm. 2 mm, Komp. Okul. 2.

Fig. 21. Ein Teil vom Alveolus *B* in Fig. 20. T-Präparat. *S* = ausgestoßene Sekretmasse; *Schl* = Schleimzellen, deren Granula nicht deutlich scharf begrenzt; *G* = grüne Zelle mit graublaugrünen jungen Granulis in der Nähe des Kerns. Vergrößerung: Homog. Imm. 2 mm, Komp. Okul. 6.

Fig. 22. Aus der Gl. retrolingualis einer normalen Katze. F-T-Präparat. *Schl* = Schleimzellen mit kleineren Granulis, intergranuläre Protoplasmazellen sehr fein; *G* = protoplasmatische Zelle mit graugelben und feinen fuchsinophilen Körnern in deutlicher Netzform. Vergrößerung: Homog. Imm. 2 mm, Komp. Okul. 6.

Fig. 23. Gl. submaxillaris der atropinisierten Katze Nr. 7 (Sekretionsstadium). *A* = Schleimzellen; *B* = Randzelle, verschiedene Größe der Granula darin sichtbar; *C* = Randzellenkomplex mit einer Schleimzelle, die Granula zum Teil gut, zum Teil schlecht konserviert; *D* = eine Randzelle mit vielen verschieden großen Vakuolen; *E* = eine Randzelle, Granula meist sehr fein, Kern groß, blasig, chromatinarm.

Fig. 24. Eine andere Stelle des gleichen Präparats wie Fig. 23. T-Präparat. *A* = Schleimzellen mit feinen tiefblauen Körnern auf den Protoplasmalamellen; *R* = Randzellen.

Fig. 25. Granulafreie Zellen aus der Gl. retrolingualis der Katze Nr. 7. T-Präparat. *A* = aufgelockerte Masche des Protoplasmanetzwerks; *P* = Protoplasmalamellen aus feinen Körnchen zusammengesetzt; *F* = Fetttropfen. Vergrößerung: Homog. Imm. 2 mm, Komp. Okul. 6.

Fig. 26. Eine Zelle der Gl. retrolingualis der Katze Nr. 7. T-Präparat. Keine Schleimgranula sichtbar. *P* = Rest von Protoplasmalamellen mit feinen grünen Körnchen; *H* = homogene flüssige Masse; *K* = Kern (nur eine Zelle ausgeführt in Aquarell).

Fig. 27. Gl. submaxillaris der normalen Katze nach Reizung der Chorda tympani. T-Präparat. *A* = Schleimzellen; *B* und *D* = Übergangszellen; *C* und *E* = Randzellen (Halbmond).

Fig. 28. Aus der Gl. retrolingualis der Katze Nr. 7. E-Rubin S-Präparat. *Schl* = Schleimzellen; *G* = schleimlose Zellen mit starker Auflockerung des Zelleibes; *P* = feine protoplasmatische Körner; *F* = Fetttropfen; *K* = Kern; *H* = homogene flüssige Masse. Vergrößerung: Homog. Imm. 2 mm, Komp. Okul. 6.

Fig. 29. Aus der Gl. submaxillaris der atropinisierten Katze Nr. 8. E-Präparat. C = stark vergrößerte Schleimzelle; R = Randzellen. Vergrößerung wie Fig. 5.

Fig. 30. Zwei Schleimzellen aus der Retrolingualis der Katze Nr. 7. T-Präparat. H = homogene Masse als Hof um die jungen Schleimkörner herum; *Kb* = Korbzellen; *Schl* = Schleimgranula in Auflösung (an der Oberfläche der Zelle). Vergrößerung: Homog. Imm. 2 mm, Komp. Okul. 6.

Fig. 31. Gl. retrolingualis der Katze Nr. 8. T-Präparat. Schräg getroffener Alveolus, Schleimgranula äußerst vermindert, Zellgrenzen nicht zu sehen. *Schl* = Schleimgranula in der apikalen Zone der Zellen; L = Lumen mit Schleimmasse; G = dunkel- und blaugrüne Körnchen; H = flüssige Masse.

Fig. 32. Dieselbe wie Fig. 31. T-Präparat. Granulafreie Zellen. H = flüssige Masse in den Maschen der Protoplasmalamellen; P = Protoplasmakörnchen in Netzform.

Fig. 33. Aus der Gl. retrolingualis der normalen Katze. E-Rubin S-Präparat. *Schl* = schleimhaltige Zelle; G = granulafreie Zelle, Netzstruktur mit feinen schwarzen Körnchen sehr deutlich sichtbar, kleine Körner in den Maschen dunkelrot gefärbt; K = Kern.

Fig. 34. Schleimzellen aus der Gl. retrolingualis der Katze Nr. 2. T-Präparat. Sie enthalten in den apikalen Teilen kleine Schleimgranula, welche zum Teil schon in Ausscheidung begriffen sind; verschiedene Stufen der Reifung der Granula sichtbar. Vergrößerung: Homog. Imm. 2 mm, Komp. Okul. 6.

Fig. 35. Gl. retrolingualis der Katze Nr. 2. T-Präparat. Grenze der einzelnen Zellen nicht immer deutlich. C und c' = schleimgranulahaltige Zellen, die größeren Granula finden sich nur in den inneren Teilen, in c' sind sehr feine dunkelblaue Granula in der mittleren Partie der Zelle sichtbar; *Kb* = Korbzellen; G = körnerfreie Zellen. Vergrößerung: Homog. Imm. 2 mm, Komp. Okul. 6.

Fig. 36. Drei stark geschrumpfte Zellen aus Gl. retrolingualis der Katze Nr. 2. F-P-Präparat. In C und C' sehr kleine hellgelbe Schleimgranula sichtbar, intergranuläre Protoplasmalamellen sehr fein, stellenweise stark verdickt; in G keine Schleimgranula, Zelleib diffus hellrot gefärbt; denselben durchziehen dicke rote Protoplasmabälkchen; K = Kern mit deutlichen Kernkörperchen. Vergrößerung wie Fig. 35.

Fig. 37. Gl. orbitalis der Katze Nr. 2. T-Präparat. A = Alveolus mit granulahaltigen Schleimzellen; B = Alveolus ohne granulahaltige Schleimzellen; G = stark erweiterter Ausführungsgang mit spärlicher Sekretmasse; *Bdg* = stark gewuchertes Bindegewebe. Vergrößerung: Zeiß, C. C. Komp. Okul. 4.

Fig. 38. Ein Alveolus der Gl. buccalis von Katze Nr. 2. T-Präparat. C = stark mit Granulis gefüllte Schleimzellen; G = granulafreie atrophische Schleimzellen; A = Schleimzelle mit spärlichen kleinen Granulis. Vergrößerung: Homog. Imm. 2 mm, Komp. Okul. 6.

Fig. 39. Aus der Gl. buccalis der normalen Katze. T-Präparat. Alle Zellen sind mit Schleimgranulis gefüllt.

Fig. 40. Ein Alveolus der Gl. buccalis von Katze XVIa, Nr. 19. T-Präparat. A = Schleimzellen mit vergrößerter protoplasmatischer Basalzone; B = Schleimzellen mit feinen dunkelblauen Schleimkörnern im mittleren Teile des Zelleibes.

Fig. 41. Gl. parotis der Katze Nr. 2. F-P-Präparat. Starke Verkleinerung des Alveolus bzw. der Zellen ist ausgeprägt (vgl. Fig. 42). Außer großen roten

Granulis sieht man deren kleinere ziemlich zahlreich; intergranuläres Protoplasma gelb oder rötlichgelb gefärbt.

Fig. 42. Gl. parotis der normalen Katze. F-P-Präparat. Die Granula sind gleichmäßig groß, graugelb gefärbt; intergranuläres Protoplasma als feines rotes Netzwerk.

Fig. 43. Alveolus der Gl. submaxillaris eines normalen neugeborenen Kätzchens. T-Präparat. *R* und *R'* = Randzellen, in *R'* erreichen alle Zellen das Lumen; *L* = Lumen, darunterliegende Schleimzellen schimmern durch; *C* = zentrale Zellen mit reifen Schleimgranulis; *U* = Übergangszellen, welche noch junge Schleimgranula enthalten. Vergrößerung: Homog. Imm. 2 mm, Komp. Okul. 6.

Fig. 44. Gl. submaxillaris des neugeborenen Kätzchens E. T-Präparat. *R* = Schleimzellen mit dunkelblauen Körnern; *H* und *H'* = Schleimzellen mit blaßblauen Körnern, in *H'* hat die basale Protoplasmamasse stark zugenommen; *G* = protoplasmatische Zelle, ohne Schleimgranula; bei *A* sieht man ein schönes Bild von Ausstoßung der Granula aus der Schleimzelle.

Fig. 45. Stück eines Alveolus mit Speichelrohr des neugeborenen Kätzchens E. T-Präparat. *C* = Schleimzellen in den Alveolen; *Scht* = Schaltstück; *L* = Lumen des Ganges mit Sekret; *Kb* = Korbzellen.

Fig. 46. Querschnitte von zwei Speichelröhren verschiedenen Kalibers des neugeborenen Kätzchens E. F-P-Präparat. *L* und *L'* = Lumen, Sekret in *L'*; *G* = Kerne der Epithelzellen, in deren Umgebung sehr feine fuchsinophile Körnchen sich befinden; *Kb* = Korbzellen.

Fig. 47. Gl. retrolingualis des neugeborenen Kätzchens D. T-Präparat. *C* = mit Schleimgranulis gefüllte Zelle; *A* = Schleimzelle mit reichlichem Protoplasma im basalen Teile; *B* = Schleimzelle im Entleerungszustand; *S* = Sekret.

Fig. 48. Gl. retrolingualis des neugeborenen Kätzchens E. T-Präparat. *C* = Schleimzellen mit blaßblauen, reifen Granulis; *G* = Schleimzellen mit dunkelblauen, kleinen Granulis; *G'* = granulafreie, protoplasmatische Zelle.

Fig. 49. Gl. orbitalis des neugeborenen Kätzchens E. T-Präparat. *C* = Schleimzelle mit größeren Granulis in dem apikalen Teile; *C'* = Schleimzellen mit spärlichen, ganz feinen, jungen Schleimgraulis; *G* = granulafreie Zelle.

Fig. 50. Gl. parotis des neugeborenen Kätzchens C. T-Präparat. Reichliche schleimgranulahaltige Zellen (*Sch*) in den Drüsenschläuchen sichtbar; *Bdg* = reichliches junges Bindegewebe.

Fig. 51. Gl. orbitalis der Atropinkatze Nr. 2. F-P-Präparat. *H* = Halbmond; *S* = Sekretkapillaren; *C* = Schleimzelle, Fixierung mit M 1/2 C — gtt IV nach Metzner; die Schleimgranula sind durch mangelhafte Fixation zerstört.

Fig. 52. Ein Teil eines kleinen Speichelrohres der Gl. submaxillaris der Katze XVI a, Nr. 1 (Übergangsstadium). F-P-Präparat. *V* = Vakuolen; *L* = Lumen des Ganges mit Schleimmasse.

Fig. 53. Gl. orbitalis der Katze Nr. 7. T-Präparat. *C* = Schleimzellen; *G* = schleimgranulafreie Zelle; *H* = homogene Masse in den aufgelockerten Protoplasmamaschen; *P* = Protoplasmalamellen aus graugrünen Körnchen; *F* = Fettkügelchen; *Kb* = Korbzelle. Vergrößerung: Homog. Imm. 2 mm, Komp. Okul. 6.

II.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über den Vergiftungs- und Entgiftungsvorgang bei der Digitalisvergiftung des Frosches,

als Grundlage zur Beurteilung der Auswertungsmethoden.

Von

R. Gottlieb.

(Mit 1 Kurve.)

Es muß als erwiesen gelten, daß die Gegenwart der in das Herz, als dem Orte ihrer ersten Affinität, eingedrungenen Digitalissubstanzen die Ursache der Vergiftung des Organs ist[1]). Daß Eintritt und Dauer der Digitaliswirkung von der Speicherung der wirksamen Substanz im Herzen abhängen und nicht etwa durch den bloßen Kontakt seiner giftempfindlichen Elemente mit der gifthaltigen Ernährungsflüssigkeit bedingt sind, geht schon zwingend aus der Tatsache hervor, daß sowohl der Grad der Giftwirkung am isolierten Herzen (Grünwald[2])) als auch die Größe der Giftaufnahme in das Organ (v. Weizsäcker[3])) in gleicher Weise durch die absolute Menge des Giftangebots bestimmt werden. Nur die Geschwindigkeit, mit der das Herz speichert und sich dabei vergiftet, hängt von der Konzentration der angebotenen Lösung ab, d. h. bis zu einer gewissen Grenze der Verdünnung kommen Speicherung und Wirkung um so langsamer zustande, je verdünnter die Giftlösung ist. Die Aufnahme der Digitalissubstanzen in das Herz ist also keine für die Wirkung unwesentliche Nebenreaktion. Vielmehr scheinen Wesen und Eigen-

---

1) Vgl. darüber die in der vorangehenden Mitteilung S. 1, Bd. 82 dieses Archivs gegebene Erörterung.

2) H. F. Grünwald, Dieses Archiv 1912, Bd. 68, S. 305.

3) v. Weizsäcker, Ebenda Bd. 72, S. 347.

art der Digitaliswirkung gerade durch die Speicherung und feste Bindung der Gifte charakterisiert zu sein. Dafür spricht u. a. die Nachwirkung von Digitalissubstanzen am isolierten Herzen. Sie bringen dasselbe unter geeigneten Bedingungen zum Stillstand, auch nachdem die Giftlösung im Stadium noch unvollständiger Vergiftung durch eine giftfreie Lösung ersetzt wurde. Dahin gehört weiterhin das Verhalten bei zweizeitiger Vergiftung (v. Issekutz[1]): die während einer ersten unvollkommenen Vergiftung in das Herz aufgenommene Giftmenge bleibt trotz gründlicher Ausspülung noch einige Zeit wirksam, da so vorbehandelte Herzen einer zweiten Vergiftung weit rascher erliegen. Derartige Versuche beweisen, daß die Speicherung der Digitalissubstanzen im Herzen in wirksamer Form erfolgt. Das gespeicherte Gift muß aber auch fest gebunden sein, da es bekanntlich noch niemals gelungen ist, die Gifte der Digitalisgruppe durch chemische Methoden aus den vergifteten Herzen wieder frei zu machen[2]. Ebensowenig kann man, wenn man digitalisvergiftete Herzen durch rechtzeitige Auswaschung zur Erholung bringt, Digitalissubstanz in der Spülflüssigkeit nachweisen.

Solange die feste Verbindung im Herzen unverändert fortbesteht, haben wir nach diesen Anschauungen auch das Fortbestehen der Giftwirkung zu erwarten. Dennoch kann sich auch das isolierte Herz von recht weit fortgeschrittener Digitalisvergiftung noch erholen. So beobachtet man, wenn man mit sehr geringen, für die maximale Wirkung noch unterschwelligen Giftmengen arbeitet, oft genug Wiederherstellung normaler Herztätigkeit nach längerer Dauer der charakteristischen Arhythmie mit periodischer Pausenbildung (vgl. Gros[3]) und nach schweren Leitungsstörungen. Aber auch von dem Stadium kleinster, kaum mehr sichtbarer Pulse, das dem diastolischen Stillstand vorangeht, ist mitunter noch Erholung möglich. Solche Befunde beweisen, daß geringe schon zur Aufnahme und Wirkung gelangte Giftmengen vom Herzen selbst während einer nur kurzen Beobachtungsdauer entgiftet werden können. Für eine Wiederabgabe des Giftes oder für seine Zerstörung in der Nährlösung, etwa durch vom Herzen abgegebene Fermente, bestehen

---

1) v. Issekutz, Dieses Archiv 1915, Bd. 78, S. 155.

2) Cloetta und Fischer (Ebenda 1906, Bd. 54, S. 294) konnten allerdings in einem ihrer Versuche aus sechs Rattenherzen nach der Injektion von 4,5 mg Digitoxin 0,6 mg des Giftes wiedergewinnen. Doch ist es wahrscheinlich, daß es sich dabei um Reste des noch nicht zur Wirkung gelangten Digitoxins aus dem Blute gehandelt hat.

3) O. Gros, Ebenda 1913, Bd. 71, S. 364.

keinerlei Anhaltspunkte. Wenn die Vergiftung dennoch spontan zurückgehen kann, so muß die Entgiftung im Herzen selbst erfolgen.

Danach müssen wir dem Froschherzen innerhalb gewisser Grenzen ein Entgiftungsvermögen für Digitalissubstanzen zuschreiben. Doch sind diese Grenzen — wenigstens für das überlebende Froschherz — sehr eng gezogen. In weit höherem Grade besitzen, wie dies aus den nachfolgenden Versuchen hervorgeht, andere Organe des Froschkörpers die Fähigkeit, Digitalissubstanzen zu entgiften. Die Wiederherstellung der Herztätigkeit erfolgt nämlich, wenn man die »Grenzdosen« in Betracht zieht, die bei der subkutanen Vergiftung gerade den systolischen Stillstand bewirken, am ganzen Frosch weit vollständiger. Sie tritt nach einer Reihe von Digitalissubstanzen mit völliger Regelmäßigkeit ein.

Daß Digitoxin im Organismus der Kröte verschwindet, ist bereits durch Versuche v. Lhotáks[1]) erwiesen. Die Tatsache, daß auch in den Geweben des Frosches eine Entgiftung, und zwar eine relativ rasche Entgiftung von Digitalissubstanzen stattfindet, ist aber bisher noch kaum beachtet worden. Doch ist sie in verschiedenen Richtungen von Wichtigkeit.

Zunächst ist das Entgiftungsvermögen der Frösche geeignet, die individuellen und die jahreszeitlichen Schwankungen ihrer Digitalisempfindlichkeit besser als bisher zu erklären. Vor allem bildet aber die Kenntnis des Schicksals der aufgenommenen Digitalissubstanz die notwendige Grundlage für die Beurteilung der Auswertungmethoden.

Die zweite ebenso unentbehrliche Grundlage einer Kritik der Digitalisauswertung mittels subkutaner Injektion ist die Kenntnis der zeitlichen Resorptionsverhältnisse. Die Resorptionsgeschwindigkeit der verschiedenen Präparate nach dem Größenzuwachs ihrer Gaben zu beurteilen, der zur Erzielung eines rascheren Wirkungseintritts notwendig ist — der Weg, den W. Straub[2]) neuerdings einzuschlagen versuchte — erscheint durch den Nachweis der raschen Entgiftung vieler Digitalissubstanzen verschlossen; denn wenn sich gleichzeitig mit der Resorption auch schon Entgiftungsvorgänge abspielen, so hängt der Vergiftungsverlauf nicht allein vom Tempo der Aufnahme, sondern auch vom Tempo der Entgiftung ab. Dieses ist aber für jede einzelne Digitalissubstanz je nach dem verschiedenen

1) C. Lhoták v. Lhota, Biochemische Zeitschrift 1913, Bd. 52, S. 362.
2) W. Straub, Dieses Archiv 1916, Bd. 80, S. 72.

Entgiftungsvermögen der Frösche verschieden. Ich habe deshalb zur Beurteilung der Resorptionsverhältnisse einen anderen, direkteren Weg eingeschlagen, indem ich den jeweils in den Lymphsäcken noch verbliebenen Giftrest mit Hilfe des Testversuchs am Froschherzen zurückbestimmte.

Im folgenden sollen diese Beiträge zur Kenntnis des Vergiftungs- und Entgiftungsvorgangs bei der Digitalisvergiftung des Frosches und ihre Beziehungen zur Kritik der Auswertungsmethoden mitgeteilt werden.

Wiederbeginn der Herztätigkeit nach dem systolischen Stillstand bei Injektion in die Lymphsäcke von Temporarien.

Nach der subkutanen Injektion der eben noch zum vollständigen Ventrikelstillstand führenden »Grenzdosis« der Aktivglykoside und Präparate der Digitalisblätter beginnt das Herz fast immer nach einiger Zeit wieder zu schlagen. Auch wenn der Stillstand anscheinend vollständig war, gibt der Ventrikel nach einiger Zeit der Kontraktion der Vorhöfe, anfänglich in einer ganz schwachen Diastole, wieder nach; allmählich nimmt der Umfang der Diastolen weiter zu, so daß es im Verlaufe von Fall zu Fall recht verschiedener Zeit ($^1/_4$ Stunde bis mehrere Stunden) zur Wiederherstellung einer ausgiebigen Herztätigkeit kommt, die nur stark verlangsamt bleibt. Dazwischen schiebt sich oft ein Stadium der Peristaltik nach aufgehobenem Stillstand ein, und in einzelnen Fällen kann die Herztätigkeit sogar stundenlang peristaltisch bleiben.

Besonders nach dem chloroformlöslichen Anteil der Aktivglykoside, der »Gitalinfraktion«, nach »Gitalin« und nach den Digitannoidlösungen, wie sie im Digipuratum des Handels vorliegen, ist der Wiederbeginn der Ventrikelpulse nach Anwendung der Grenzgaben, welche in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle dazu hinreichen, den Stillstand überhaupt herbeizuführen, an Sommerfröschen geradezu die Regel. Die Grenzdosis z. B. von Digitannoid bewirkt den Stillstand fast immer schon nach der Zeit von 30—45 Minuten; nur selten kommt es vor, daß einzelne Herzen erst nach etwa 1 Stunde zum Stillstand kommen. Der Ventrikel bleibt nach solchen Grenzdosen von Digitannoid selten länger als 30—40 Minuten systolisch; die Vorhofstätigkeit ist erhalten. Dann beginnen wieder deutliche Diastolen sichtbar zu werden, so daß die Herztätigkeit manchmal schon innerhalb der ersten, meist jedoch in der zweiten Stunde der Beobachtung wieder hergestellt ist. Ein Beispiel aus meinen zahlreichen Versuchsprotokollen soll diesen Verlauf illustrieren.

Versuchstabelle 1.

Alkoholische Digipuratlösung subkutan an Temporarien (Julifrösche).
Grenzdosis: 0,0275 mg pro 1 g.

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Verlauf
			0,037 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:		
27	M	22′	kein	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
28	M	11′	18′	über 2 Stunden	kein Wiederbeginn innerhalb 2 Stunden
32	W	8′	13′	» 2 »	kein Wiederbeginn innerhalb 2 Stunden
30	M	keine	14′	» 2 »	kein Wiederbeginn innerhalb 2 Stunden
32	M	10′	12′	40′	Wiederbeginn gut
37	W	15′	19′	über 2 Stunden	kein Wiederbeginn innerhalb 2 Stunden
			0,03 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:		
28	M	12′	27′	15′	Wiederherstellung gut
29	M	19′	26′	37′	Wiederherstellung gut
33	M	keine	kein	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
26	M	17′	»	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
33	M	31′	29′	27′	Wiederherstellung gut
38	M	13′	19′	43′	Wiederherstellung gut
34	W	12′	21′	35′	Wiederherstellung gut, diastolische Pausen
40	W	19′	32′	10′	Wiederherstellung gut, diastolische Pausen
41	M	13′	28′	11′	Wiederherstellung gut, diastolische Pausen
26	W	7′	36′	63′	Wiederherstellung gut
27	M	13′	kein	—	—
			0,025 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (Grenzdosis):		
33	M	17′	24′	58′	Wiederherstellung schwach
37	W	16′	48′	22′	Wiederherstellung schwach
44	W	12′	—[1]	52′	Stillstand nach 72′, Wiederherstellung gut
44	M	22′	kein	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
44	M	11′	»	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
37	M	25′	30′	29′	Wiederherstellung gut
38	W	14′	28′	10′	Wiederherstellung gut
40	M	27′	54′	12′	Wiederherstellung gut
42	M	23′	kein	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
43	M	keine	»	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
			0,0208 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:		
26	W	keine	kein	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
26	M	»	»	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
27	M	»	»	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
28	M	16′	»	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
35	M	40′	»	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
38	M	44′	»	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden

1) Verspätete Stillstände (nach über 60 Minuten) sind in den Protokollen nicht in dieser Kolonne, sondern in der letzten verzeichnet.

Die Dauer des Stillstandes ist auch nach Anwendung der gleichen Giftgabe individuell sehr verschieden. Er geht im allgemeinen am raschesten nach solchen Gaben vorüber, die noch unter der Grenzdosis liegen, d. h. die nur in Ausnahmefällen zum Stillstand führen. Je mehr man dagegen die Grenzdosis nach oben überschreitet, desto länger dauert im allgemeinen auch der Stillstand an. Damit der Wiederbeginn der Herztätigkeit mit Sicherheit ausbleibe, muß man jedoch etwa die dreifache Grenzdosis von Digitannoidlösung injizieren. Ein Beispiel dafür, daß auch die doppelte Grenzdosis den Wiederbeginn noch zuläßt, mag hier folgen.

Versuchstabelle 2.

Alkoholische Digitannoidlösung subkutan an Temporarien (Maifrösche).

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Verlauf
0,025 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (1%ige Lösung), Grenzdosis: 0,02 mg!					
25	M	27′	49′	2½ Stunden	Wiederbeginn gut
30	M	16′	18′	3 Stunden	Wiederbeginn gut
30	M	14′	22′	1½ Stunden	Wiederbeginn gut
33	M	45′	51′	2 Stunden	Wiederbeginn gut
0,05 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (2%ige Lösung), 2½fache Grenzdosis:					
24	W	27′	34′	1¾ Stunden	Wiederherstellung schwach, diastolische Pausen
25	W	21′	27′	—	kein Wiederbeginn innerhalb 2 Stunden
24	W	20′	26′	1 Stunde	Wiederherstellung schwach, diastolische Pausen
25	M	keine	20′	1¼ Stunden	Wiederbeginn gut

Der Spielraum zwischen der kleinsten Gabe, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle noch zum Stillstand wechselnder Dauer führt, und der kleinsten Gabe, die definitiven oder wenigstens einen über stundenlange Beobachtung hinausgehenden Stillstand erzeugt, ist demnach recht erheblich. Die Entgiftung der Digitannoide erfolgt also in erheblichem Ausmaß. Man darf diese in Alkohol und verdünnter (2‰iger) Soda gutlöslichen Tannoidverbindungen der Blätterglykoside, die ohne stärkere chemische Eingriffe aus den im Vakuum konzentrierten alkoholischen Blätterauszügen durch Ausfällung fremder Bestandteile mittels Äther und durch weitere Behandlung mit Petroläther gewonnen sind, als die Träger der Blätterwirkung betrachten. Doch stehen sie in reinen Lösungen sicher unter wesentlich anderen Resorptionsbedingungen als in den

kolloidreichen Rohauszügen der Blätter. Deshalb zeigt auch die Vergiftung mit den reinen Digitannoidlösungen einen anderen Verlauf als die Vergiftung mit Infusen oder alkoholischen Blätterauszügen.

Auch die chloroformlöslichen Aktivglykoside, die aus den Digitannoiden leicht frei gemacht werden können, werden im Organismus des Frosches ebenso deutlich entgiftet als die Digitannoide selbst. Man kann diese in Chloroform übergehenden Aktivglykoside, zu denen außer der Gitalinfraktion auch das Digitoxin und nach den Untersuchungen von E. Meyer[1]) sogar Anteile des eigentlich chloroformunlöslichen Digitaleins gehören, auch als »Analysendigitoxin« bezeichnen, weil ihre Abscheidung nach Art der Kellerschen Digitoxinprobe erfolgt. Ein Versuchsbeispiel mag das Verhalten dieser wichtigsten Fraktion belegen.

Versuchstabelle 3.

Analysen-Digitoxin (Gitalinfraktion) subkutan an Temporarien (Aprilfrösche).

Froschgewicht in g	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Wiederherstellung
0,012 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch in 25%igem Alkohol injiziert:				
27	keine	18′	21′	deutlich
29	18′	29′	10′	deutlich
31	28′	kein	—	nach 2 Stunden längere diastolische Pausen
31	keine	17′	41′	nicht vollständig
30	8′	10′	22′	nicht vollständig
0,01 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:				
25	keine	15′	5′	gut
28	13′	20′	90′	gut
28	keine	19′	35′	gut
29	12′	20′	19′	gut
30	keine	18′	9′	gut
32	19′	38′	25′	gut
0,0083 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (Grenzdosis):				
32	6′	23′	95′	nach 2 Stunden gut
32	6′	kein	—	—
34	9′	32′	13′	gut, diastolische Pausen
31	keine	kein	—	—
33	8′	19′	13′	gute Wiederherstellung
33	8′	20′	15′	gut, diastolische Pausen

1) E. Meyer, Dieses Archiv 1917, Bd. 81, S. 261.

Froschgewicht in g	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Wiederherstellung
		0,0071 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:		
28	17′	kein	—	—
28	21′	»	—	—
32	keine	18′	21′	gute Wiederherstellung
32	19′	kein	—	—
33	keine	»	—	—
34	18′	20′	7′	gute Wiederherstellung

Das in dieser Fraktion enthaltene, nach Kraft dargestellte »Gitalin« konnte ich in Form eines von der Firma Boehringer und Söhne, Mannheim-Waldhof freundlichst zur Verfügung gestellten Präparates prüfen. Der Wiederbeginn nach gutem systolischen Stillstand war meist ein prompter. Die unterhalb der Grenzdosis liegenden Gaben zeigten manchmal auffallend verspätete Stillstände, die auf einen langdauernden Kampf zwischen Resorption und Entgiftung hinweisen.

Versuchstabelle 4.

Gitalin (Boehringer) subkutan an Temporarien (Septemberfrösche).

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Verlauf
		0,005 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch in 25%igem Alkohol injiziert:			
27	M	31′	kein	—	Verlangsamung, kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
31	W	16′	36′	über 150′	kein Wiederbeginn innerhalb 2½ Stunden
32	M	31′	33′	82′	Wiederbeginn gut
33	W	30′	—	50′	Stillstand nach 85′, Wiederbeginn gut
35	M	30′	40′	3′	Wiederbeginn gut
36	M	44′	kein	—	Verlangsamung, kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
26	M	26′	»	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
29	M	30′	35′	28′	} Wiederbeginn gut
30	M	17′	32′	95′	
32	W	55′	kein	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
35	M	16′	37′	87′	Wiederbeginn gut
38	W	keine	49′	über 150′	kein Wiederbeginn innerhalb 2½ Stunden
		0,0045 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (Grenzdosis):			
28	M	21′	27′	80′	} Wiederbeginn gut
31	M	22′	38′	45′	
30	M	43′	kein	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
36	W	18′	25′	61′	Wiederbeginn gut
37	M	50′	kein	—	} kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
38	W	24′	»	—	
35	M	33′	37′	105′	Wiederbeginn gut
33	M	keine	kein	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
36	M	»	27′	über 180′	kein Wiederbeginn innerhalb 3 Stunden

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Verlauf
		0,004 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:			
28	M	59′	—	70′	Stillstand nach 85′, Wiederbeginn gut
28	M	36′	—	37′	» » 74′, » »
29	W	17′	20′	132′	Wiederbeginn gut, Verlangsamung
31	M	54′	—	—	kein Stillstand innerhalb 3 Stunden
32	M	55′	—	66′	Stillstand nach 73′, Wiederbeginn gut, diastolische Pausen
33	W	27′	—	—	Spitze systolisch, erholt nach 2 Stunden
30	M	40′	—	11′	Stillstand nach 84′, Wiederbeginn gut
30	M	35′	—	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
32	M	keine	—	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden

Das Digitoxinum cryst. wird weniger leicht entgiftet. Nach Injektion der Grenzdosis ist der Wiederbeginn der Herztätigkeit nicht die Regel, und bei geringer Überschreitung der Grenzdosis wird der Stillstand meist ein dauernder. Noch weit schwerer scheint das g-Strophanthin von den Froschgeweben unschädlich gemacht zu werden, denn schon bei der Grenzdosis ist der Stillstand definitiv. Dabei weisen aber die in den Protokollen häufig vermerkten Verspätungen der Stillstände auf eine relative Schwerresorbierbarkeit des g-Strophanthins hin. Der Stillstand kann mitunter erst nach mehreren Stunden eintreten. Dies läßt sich durch lange Fortdauer der Resorption erklären. Obgleich also ein Wiederbeginn der Herztätigkeit nach subkutaner Injektion von Strophanthin ungemein selten beobachtet wird, darf doch nicht ohne weiteres geschlossen werden, daß die Temporariagewebe diese Digitalissubstanz nicht zu entgiften vermögen. Erst wenn Resorptionsverzögerung durch die Versuchsanordnung ausgeschlossen ist, wird diese Folgerung gestattet sein.

Es ist anzunehmen, daß der Wirkungsgrad der Digitalissubstanzen in jedem Momente des Vergiftungsverlaufes von der Menge des vom Herzen bis dahin gespeicherten Giftes abhängt. Wieviel das Herz aber von einer subkutan injizierten Dosis während der Beobachtungszeit zu speichern vermag, wird durch das gegenseitige Verhältnis zwischen der Resorption wirksamer Substanz, d. h. also des Angebots, und zwischen den Entgiftungsvorgängen, welche die angebotene Substanz wieder zerstören, geregelt. Der Vergiftungsverlauf nach der subkutanen Grenzdosis ist also einerseits abhängig von der Resorptionsgeschwindigkeit und andererseits von der Entgiftungsge-

schwindigkeit der Froschgewebe für die untersuchte Substanz. Die Beobachtung, daß der Herzstillstand nach der subkutanen Injektion der Grenzdosis von Digitannoid meist schon innerhalb 30—45 Minuten eintritt, daß er aber nur von begrenzter Dauer ist, besagt demnach, daß nur in den ersten 30—45 Minuten die Vergiftung durch Resorption über die Entgiftungsvorgänge überwiegt, und daß die Resorption nach 45 Minuten so weit beendet sein muß, daß von da ab die Entgiftungsvorgänge immer die Oberhand gewinnen. Wenn der Stillstand nach subkutaner Injektion anderer Substanzen, z. B. nach der Grenzdosis von g-Strophanthin später eintritt (nach g-Strophanthin frühestens nach 40—60 Minuten) und wenn er dann ohne Wiederbeginn fortdauert, so kann dies sowohl durch langsame Resorption als auch durch unvollkommene Entgiftung erklärt werden oder beide Ursachen können zusammenwirken, wie dies für g-Strophanthin zutrifft.

Versuchstabelle 5.

g-Strophanthin subkutan an Temporarien (Septemberfrösche).

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Verlauf
0,00066 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch in 25%igem Alkohol injiziert:				
27	M	keine	—	kein Stillstand in 2 Stunden, nach 3½ Stunden systolischer Stillstand
32	W	26′	41′	kein Wiederbeginn
28	M	38′	55′	kein Wiederbeginn
27	M	keine	42′	kein Wiederbeginn
28	M	»	40′	kein Wiederbeginn
27	M	30′	37′	kein Wiederbeginn
28	M	18′	38′	kein Wiederbeginn
28	W	16′	—	Stillstand nach 79′
0,00055 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (Grenzdosis):				
26	M	59′	60′	kein Wiederbeginn innerhalb 3 Stunden
31	M	keine	—	Stillstand nach 2 Stunden, kein Wiederbeginn innerhalb 3 Stunden
28	M	30′	55′	kein Wiederbeginn innerhalb 3 Stunden
28	W	50′	58′	kein Wiederbeginn innerhalb 3 Stunden
27	W	37′	51′	kein Wiederbeginn innerhalb 3 Stunden
29	W	26′	47′	kein Wiederbeginn innerhalb 3 Stunden
35	M	35′	61′	kein Wiederbeginn innerhalb 3 Stunden
35	M	keine	40′	kein Wiederbeginn innerhalb 3 Stunden

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Verlauf
0,0005 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:				
24	M	keine	—	diastolische Pausen, nach über 3 Stunden systolischer Stillstand
35	M	»	—	
32	M	55′	57′	kein Wiederbeginn
28	W	43′	53′	
24	M	keine	kein	—
33	W	33′	42′	kein Wiederbeginn
25	M	keine	kein	—

Auch nach der Grenzdosis von Infusen und alkoholischen Extrakten der Digitalisblätter finden sich häufig verspätete Stillstände. Im Gegensatz zu Strophanthin ist der Stillstand aber kein definitiver. Doch setzt der Wiederbeginn der Herztätigkeit, wie dies z. B. die Versuchstabelle 6 zeigt, fast immer erst nach längerer Dauer des Stillstands ein. Dies weist auf verhältnismäßig langsame Resorption hin. Der Vergiftungsvorgang überwiegt dann noch einige Zeit nach dem Eintritt des Herzstillstands über die Entgiftung, da infolge der Lymphzirkulation die Resorption auch unter diesen Bedingungen noch fortdauert (s. Versuchstabelle 6).

Der Wirkungsverlauf nach der subkutanen Injektion von Blätterauszügen soll noch später besprochen werden. Hier sei darauf hingewiesen, daß der Herzstillstand nach der Grenzdosis der Blätterauszüge meist später eintritt als nach Digipurat oder Gitalin, d. h. meist erst gegen Ende der ersten Stunde oder auch in der zweiten. Der Wiederbeginn der Herztätigkeit ist die Regel, setzt aber selten vor Ablauf der zweiten Stunde ein. Daß der Vergiftungsverlauf nach den Rohauszügen derart von dem nach den Digitannoiden abweicht, dürfte mit dem resorptionsverzögernden Einfluß der Kolloide zusammenhängen, welche die Aktivglykoside in den Rohauszügen begleiten.

Da die Resorption auch während der Zeit fortdauert, in der die Vergiftung des Herzens und die Entgiftung miteinander kämpfen, so kann das Entgiftungsvermögen der Froschgewebe für die einzelnen Präparate erst rein hervortreten, wenn man die Verschiedenheiten ihrer Resorptionsgeschwindigkeit durch intravenöse Injektion der Gifte ausschließt. Nur auf diesem Wege kann auch entschieden werden, ob das Ausbleiben eines Wiederbeginns nach der subkutanen

Versuchstabelle 6.

5 %iges alkoholisches Kaltextrakt von stark wirksamen Digitalisblättern mit 25 %igem Alkohol subkutan an Temporarien (Maifrösche).

Froschgewicht in g	Geschlecht	Menge der injizierten Lösung pro 1 g Frosch in ccm	Dosis pro 1 g Frosch in mg	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Verlauf
27	M	0,0125	0,625	keine	35′	über $1^3/_4$ Stunden	kein Wiederbeginn innerhalb $1^3/_4$ Stunden
27	M	0,0125	0,625	»	33′	» $1^3/_4$ »	
28	M	0,0125	0,625	»	17′	» $1^3/_4$ »	
29	M	0,0125	0,625	44′	59′	» $1^3/_4$ »	
29	M	0,0125	0,625	30′	39′	» $1^3/_4$ »	
31	M	0,0125	0,625	15′	38′	61′	Wiederbeginn gut
30	M	0,01	0,5	keine	kein	—	—
30	M	0,01	0,5	22′	26′	$1^3/_4$ Stunden	Wiederbeginn
31	M	0,01	0,5	29′	38′	$2^1/_4$ »	
29	M	0,01	0,5	22′	28′	über 60′	kein Wiederbeginn innerhalb 1 Stunde
33	M	0,01	0,5	25′	34′	12′	Wiederbeginn
34	M	0,01	0,5	keine	kein	—	—
26	M	0,01	0,4	27′	45′	$1^1/_4$ Stunden	Wiederbeginn dauernd schwach
28	M	0,01	0,4	63′	kein	—	—
29	M	0,01	0,4	26′	38′	2 Stunden	Wiederbeginn dauernd schwach
30	M	0,01	0,4	38′	—	—	Stillstand nach etwa $2^1/_4$ Stunden
31	M	0,01	0,4	keine	—	—	
31	M	0,01	0,4	»	kein	—	—

Zuführung des relativ schwer resorbierbaren g-Strophanthins nur die Folge seiner verzögerten Resorption (späte Stillstände!) oder die Folge mangelnder Entgiftung ist.

Wiederbeginn der Herztätigkeit nach intravenöser Injektion von Digitalissubstanzen an Temporarien.

Auch nach der intravenösen Injektion am ganzen Frosch dauert es immer einige Minuten bis zum Eintritt des systolischen Stillstandes; es besteht also, wie dies vom isolierten Herzen her bekannt ist, immer ein Latenzstadium, das man wohl als Bindungs- und Aufspeicherungszeit auffassen darf. Selbst wenn man die wirksamen Grenzdosen bedeutend überschreitet, wird sie nur auf wenige Minuten verkürzt, bleibt aber doch bestehen. Je größer allerdings die auf einmal ins Blut gebrachte Dosis gewählt ist, desto rascher tritt innerhalb dieser Grenzen der Stillstand ein. Dies läßt sich in Übereinstimmung mit den Versuchen von Grünwald, v. Weizsäcker[1]) u. a. am isolierten Herzen dahin deuten, daß die Speicherungsgeschwindigkeit mit der Konzentration des zirkulierenden Gifts wächst. Für den Vergleich des Vergiftungsverlaufs bei den verschiedenen Digitalissubstanzen werden sich demnach nur Versuche verwenden lassen, die mit den eben zum Stillstand führenden Grenzdosen angestellt sind. Nur für diese Grenzgaben werden die Verschiedenheiten von Eintrittszeit und Dauer des Stillstandes von Interesse sein. Je rascher die betreffende Digitalissubstanz aus dem Blute ins Herz aufgenommen und daselbst gespeichert wird, desto kürzere Latenzzeit wird für die eben noch maximal wirksame Gabe zu erwarten sein. Schon während des Eindringens und gleichzeitig mit der Speicherung im Herzen muß sich aber bei den der Entgiftung zugänglichen Digitalissubstanzen auch das Angebot für das Herz verringern. Je rascher die Substanz also entgiftet wird, desto langsamer sollte die Wirkung zustande kommen. Somit greifen auch bei der intravenösen Injektion noch verschiedene Bedingungen ineinander ein, so daß die Vorgänge keineswegs leicht zu überblicken sind. Es ist einleuchtend, daß das Entgiftungsvermögen dabei der Beständigkeit des eingetretenen Stillstandes weit wirksamer entgegenarbeitet als bei der subkutanen Injektion, nach der neben der Reaktion des resorbierten Gifts mit dem Herzen immer die Resorption noch fortdauert. Deshalb kommt der Wiederbeginn der Herztätigkeit nach der intravenösen Zuführung von überhaupt entgiftbaren Digitalissubstanzen noch regelmäßiger zur Beobachtung. War die intravenöse Dosis derart bemessen, daß sie

1) a. a. O.

eben zur Herbeiführung des Stillstandes genügte, so wird seine Dauer jedesfalls um so kürzer sein, je rascher die Entgiftung durch die Froschorgane vor sich geht.

Um möglichst gleiche Verhältnisse bei den Versuchen zu schaffen, wurden die Lösungen immer innerhalb 1 Minute mit ungefähr gleicher Geschwindigkeit in die Bauchvene injiziert. Die Protokolle, welche für die untersuchten Präparate die Grenzdosen bei intravenöser Injektion feststellen und den Wirkungsverlauf nach diesen, noch in der Mehrzahl der Fälle wirksamen Gaben vergleichen, stelle ich in einem Anhang zusammen.

Zunächst ist hervorzuheben, daß die Versuchsreihen keine größere Regelmäßigkeit ergeben als die mit subkutaner Injektion. Die Reihen sind nach beiden Arten der Giftzuführung keineswegs lückenlos, wenn man die Grenzdosen nicht bedeutend nach oben überschreitet. Der Nachweis der im Froschkörper vor sich gehenden Entgiftung gibt für diese Schwankungen, die auch nach Ausschluß individueller Resorptionsverschiedenheiten bestehen bleiben, eine plausible Erklärung.

Wie die Digitannoide, das Analysendigitoxin und das Gitalin bei der subkutanen Applikation einen fast identischen Wirkungsverlauf hervorrufen, so zeigt derselbe auch nach intravenöser Injektion der Grenzdosen den gleichen Typus. Diese Lösungen der Aktivglykoside stimmen also auch in bezug auf ihr Eindringens- und Speicherungsvermögen miteinander überein. Die Zeit bis zum Eintritt des Stillstandes schwankt nach den Grenzdosen von Digitannoiden zwischen 7 und 20 Minuten. Selten dauert das Latenzstadium länger. Nur nach Gaben, die unter der Grenzdosis liegen, d. h. nur in der Minderzahl der Fälle zum völligen Stillstand führen, werden die Herzen, wenn überhaupt, erst nach langdauernder Peristaltik systolisch. Der Wirkungseintritt nach Digitoxin in alkoholischer Lösung und nach g-Strophanthin erfolgt auch nur wenig später als nach den anderen Präparaten. Also werden auch sie nicht schwerer gespeichert.

Die Zeit bis zum Eintritt des Stillstandes ist dabei individuell recht verschieden, auch wenn man nur die Grenzdosen in Betracht zieht. Trotz dieser Verschiedenheiten, die sich im Kampfe zwischen der Speicherung und Entgiftung der Digitalissubstanzen bei den einzelnen Froschexemplaren geltend machen, läßt sich im allgemeinen sagen, daß sich der Stillstand nach dem Analysendigitoxin, der Gitalinfraktion, am raschesten einstellt. Etwas langsamer scheint das Digitoxin zu wirken.

Bemerkenswert ist es, daß die Grenzdosen von Strophanthin im allgemeinen nicht langsamer wirken als die der anderen Präparate.

Dies steht im Gegensatz zu den häufigen Verspätungen des Stillstandes nach der subkutanen Injektion der Grenzdosis und gestattet die Folgerung, daß die verspäteten Stillstände nach subkutaner Zuführung nicht die Folge einer langsamen Speicherung sind, sondern dadurch bedingt sein müssen, daß das Strophanthin aus den Lymphsäcken langsamer resorbiert wird als die anderen Reinpräparate.

Noch wichtiger ist die gleiche Schlußfolgerung für das Verhalten der Rohauszüge der Blätter (Infus und Kaltextrakt mit 25 %igem Alkohol). Der Stillstand nach intravenöser Injektion der Grenzdosis tritt auch hier schon nach 7—17 Minuten ein, also nicht später als nach den Digitannoiden. Die Verspätung der Stillstände, die sich nach subkutaner Zuführung der Blätterauszüge bis in die zweite Stunde und darüber hinaus verzögern können, muß also auf langsame Resorption bezogen werden.

Die Dauer der Stillstände nach den intravenösen Grenzdosen gibt uns nun einen nicht mehr durch die Verschiedenheiten der Resorption verzerrten Maßstab für das Entgiftungsvermögen der Temporarien für die einzelnen Substanzen in die Hand. Wie die Protokolle zeigen, werden das Analysendigitoxin, das Gitalin und die Digitannoide gut entgiftet, wie dies schon aus den Subkutanversuchen zu schließen war. Die Rohauszüge verhalten sich in dieser Beziehung aber etwas anders als die Digitannoide; die Stillstände nach den Grenzdosen sind von längerer Dauer, die Entgiftung also unvollständiger als nach reinen Digitannoiden. Das Digitoxin scheint noch etwas schwerer unschädlich gemacht zu werden, denn Gaben, die die Grenzdosis überschreiten, führen oft zu dauerndem Stillstand. Das Strophanthin wird von den Temporariageweben auch nach intravenöser Injektion nicht merkbar entgiftet, denn der einmal eingetretene Stillstand ist fast immer ein definitiver, und zwar nicht bloß nach der Grenzdosis, sondern auch schon nach Gaben, die etwas unter den stets wirksamen liegen. Im allgemeinen stimmt also das Verhalten der verschiedenen Präparate nach intravenöser Injektion mit ihrem Verhalten nach subkutaner Zuführung überein; nur bei den Rohauszügen der Blätter findet sich ein wesentlicher Unterschied, den man auf die Verzögerung der Resorption durch die kolloiden Begleitsubstanzen beziehen muß.

Zur Beurteilung der Resorptionsgeschwindigkeit von Digitalissubstanzen.

Daß die intravenöse Zuführung der zu prüfenden Gaben für die Auswertungsversuche kaum eine Überlegenheit vor der subkutanen

Injektion besitzt, habe ich bereits vor Jahren hervorgehoben[1]). Dagegen hat sie den Nachteil, daß man bei der Injektion in das Blut die Wirkung unspezifischer (Kalisalze!) und bei anderer Applikationsart unwirksamer (Saponine) Nebenbestandteile mit in den Kauf nehmen muß. Deshalb ist die intravenöse Bestimmung der Grenzdosen eigentlich nur für gereinigte Lösungen von Digitalissubstanzen einwandfrei. Ich habe die intravenösen Injektionen jetzt in der Absicht wieder aufgenommen, aus dem Vergleiche ihres Wirkungsverlaufes mit dem nach subkutaner Zuführung einen Maßstab für die Resorptionsgeschwindigkeit zu gewinnen. Es schien einleuchtend, daß der Zeit- bzw. Größenunterschied der wirksamen Gaben vor und hinter dem Resorptionshindernis einen Aufschluß über den Grad des Widerstandes geben könnte, welcher der Resorption aus den Lymphsäcken bei den einzelnen Substanzen entgegensteht. Andererseits ist aber anzunehmen, daß die Verteilung in die verschiedenen Froschgewebe und demgemäß die Entgiftung sich bei allmählicher Resorption wesentlich anders gestalten werden, als wenn man die ganze Dosis innerhalb 1 Minute ins Blut bringt. Somit sind die Vorgänge der Speicherung und Entgiftung, die den ganzen Verlauf beherrschen, bei den beiden Applikationsmethoden doch zu verschieden, als daß der Vergleich der intravenös und subkutan wirksamen Gaben einen brauchbaren Maßstab für die Resorptionsgeschwindigkeit abgeben könnte. Die Bedingungen für die Speicherung sind in beiden Fällen verschieden, weil nach den Erfahrungen am isolierten Herzen anzunehmen ist, daß die Digitalissubstanzen bei der hohen Anfangskonzentration, welche durch die intravenöse Zuführung hergestellt wird, weit rascher ins Herz aufgenommen werden als bei längerer Dauer geringerer Konzentration. Schon hierdurch muß die Grenzdosis bei intravenöser Injektion bedeutend niedriger ausfallen als bei subkutaner.

Bei einem sofort in voller Höhe einsetzenden Giftangebot können sich weiterhin die Engiftungsvorgänge nur weit unvollkommener geltend machen als bei allmählicher Resorption. Es fehlt die zur Entgiftung notwendige Zeit. Je besser die Digitalissubstanz sonst bei allmählicher Resorption entgiftet wird, desto mehr muß eine solche Beeinträchtigung des Entgiftungsvorgangs ins Gewicht fallen, desto größer muß also der Abstand zwischen der gut entgiftbaren subkutanen Grenzdosis und der intravenösen werden, bei der den Entgiftungsvorgängen keine Zeit gegönnt ist. In der Tat scheint die Entgiftungsfähigkeit der einzelnen Digitalissubstanzen eine ent-

1) Münchener medizinische Wochenschrift 1914, Nr. 15, S. 813.

scheidende Rolle für den Abstand der beiden Gabengrößen zu spielen. Der Vergleich der subkutanen und intravenösen Grenzdosen in der nachfolgenden Übersicht zeigt, daß der Abstand der beiden Gaben für das kaum entgiftbare Strophanthin klein ist, am größten dagegen für das Gitalin, das unter den geprüften Substanzen am raschesten entgiftet wird, groß auch für die leicht entgiftbaren Digitannoide.

An Temporarien der gleichen Jahreszeit pro 1 g Frosch	Subkutane Grenzdosis in mg	Intravenöse Grenzdosis in mg	Verhältnis subkutane Grenzdosis / intravenöse Grenzdosis
Analysendigitoxin	0,0085	0,004	2,1 : 1
Gitalin Boehringer	0,0045	0,001	4,5 : 1
Digitoxin Merck	0,0018	0,00085	2,1 : 1
Digitannoid 8	0,025	0,00075	3,3 : 1
Fol. Digit., alkoholisches Kaltextrakt	0,32	0,18	1,8 : 1
Fol. Digit., wässeriges Infus	0,75	0,19	3,9 : 1
g-Strophanthin	0,00055	0,000375	1,5 : 1

Andererseits scheint aber auch der Abstand der beiden Grenzdosen bei den langsamer resorbierbaren Präparaten besonders groß zu sein. Vergleicht man nämlich diesen Abstand für das schwer resorbierbare Infus mit jenen für das leicht resorbierbare Analysendigitoxin, die Digitannoide und für das alkoholische Kaltextrakt, das gleichfalls besser resorbiert wird als das Infus, so ergibt sich der größte Abstand für das Infus, während dasselbe doch weit schwerer entgiftet wird als z. B. die Digitannoide. Auch die Resorptionsgeschwindigkeit scheint also von Bedeutung zu sein.

Da somit ein Gegenspiel von schwer trennbaren wirkungsfördernden und wirkungshemmenden Faktoren den Vergiftungsverlauf beherrscht und die Wirkungsbedingungen für rasch in das Blut einströmende und für langsam aufgenommene Giftgaben wesentlich verschieden gestaltet, so ergeben sich ziemlich verwickelte Verhältnisse. Insbesondere werden die Unterschiede in der Resorbierbarkeit der einzelnen Präparate durch den Einfluß ihrer verschiedenen Entgiftbarkeit verwischt.

Diese Befunde lassen mir auch den von W. Straub[1]) vor kurzem zur Messung der Resorbierbarkeit von Digitalisglykosiden und -präparaten vorgeschlagenen Weg als ungangbar erscheinen. Straub vergleicht die Gabengrößen, die nach 15, 30 und 60 Minuten oder

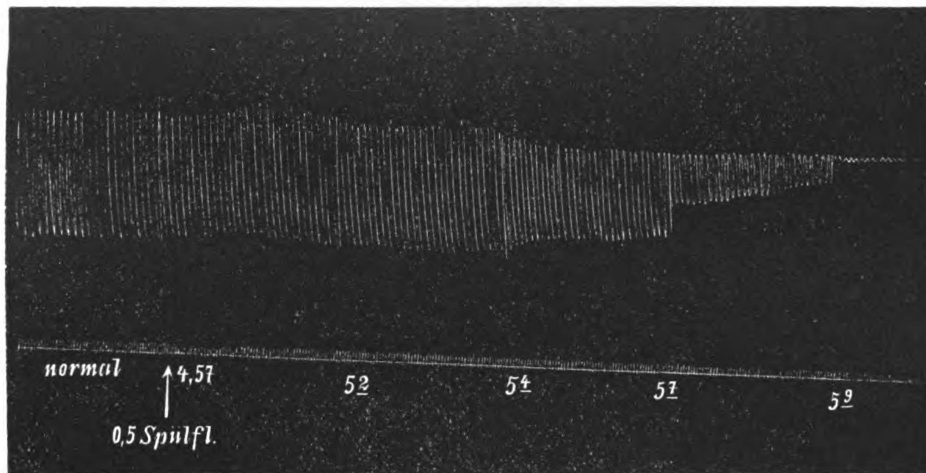
1) W. Straub, Dieses Archiv 1916, Bd. 80, S. 72.

erst nach mehreren (bis 24) Stunden zum Stillstand führen, und schließt aus dem größeren oder geringeren Abstand dieser Gaben auf langsamere oder raschere Resorption. Das theoretische Maximum der Resorbierbarkeit würde danach vorliegen, »wenn eine Substanz für alle Zeiten von t_{min} und t_{max} den gleichen Titerwert hätte«. Es ist einleuchtend, daß diese Art der Bestimmung der Resorptionsgeschwindigkeit die Unzerstörbarkeit der frei zirkulierenden Digitalisstoffe zur Voraussetzung hat. Tatsächlich müssen aber für einen Vergleich der zur Zeit t_{30} und t_{60} usw. wirksamen Subkutangaben die gleichen Umstände entscheidend sein, wie für den von mir versuchten Vergleich zwischen den intravenösen, d. h. ohne Resorptionszeit wirkenden, und den nach t_{60} wirksamen subkutanen Grenzgaben. Je mehr in der Zeiteinheit resorbiert wird, je rascher also die Konzentration der Digitalissubstanz im Blute ansteigt, desto rascher wird diese zwar im Herzen gespeichert werden und zur Wirkung gelangen; je leichter die untersuchte Substanz aber entgiftet wird, desto unvollständiger wird jeder in der Zeiteinheit resorbierte Anteil als Zuwachs der herzwirksamen Dosis ausgenutzt werden. Die Verhältnisse sind also wegen der verschiedenen Entgiftbarkeit der verglichenen Substanzen nicht übersehbar.

Ich habe zur Ermittlung der Resorbierbarkeit neuerdings einen anderen Weg eingeschlagen, indem ich den nach einer bestimmten Zeit in den Lymphsäcken noch vorhandenen Giftrest durch vollständige Ausspülung zurückgewonnen und durch »Austitrierung« am Temporariaherzen bestimmt habe. Um die Vollständigkeit der Resorption der Giftmengen, die ich bei allen Auswertungsversuchen in beide Oberschenkellymphsäcke injiziere, zu prüfen, wurden diese nach 30, 45, 60 Minuten usw. durch eine Ligatur in der Taille des Frosches abgeschnürt und durch mehrmaliges Einspritzen und Wiederansaugen von jederseits 1 ccm Ringerlösung ausgespült. Kontrollversuche mit Farbstofflösungen zeigten, daß die Lymphsäcke schon nach 4—5 maliger Wiederholung einer solchen Ausspülung die frei gelösten Fremdsubstanzen so gut wie vollständig an die 2 ccm Ausspülungsflüssigkeit abgeben. Die Bestimmung des Gehaltes an wirksamer Digitalissubstanz erfolgte dann in $^1/_2$ ccm der Ausspülungsflüssigkeit nach dem in der früheren Mitteilung beschriebenen Verfahren. Ergab sich an isolierten Temporariaherzen als Testobjekt, daß der Giftrest in $^1/_2$ ccm, d. i. in einem Viertel der Ausspülungsflüssigkeit, größer war als eine Froschherzdosis (die Menge wirksamer Substanz, die in 0,5 ccm Ringer angewandt innerhalb 2 Stunden das Temporariaherz eben zum Stillstand bringt = 1 Froschherzdosis),

so wurden Verdünnungen 1:2, 1:3 usw. vorgenommen, um so die Menge des noch unresorbierten Giftrestes abschätzen und mit der injizierten Giftmenge nach einem einheitlichen Maßstabe, der Wirkungsstärke innerhalb 2 Stunden, vergleichen zu können. Am besten sind dabei diejenigen Versuche miteinander vergleichbar, bei welchen die Herzen im Resorptionsversuch bis zur Ausspülung oder bis kurz vor derselben noch schlugen; die Resorption geht zwar auch bei stillstehendem Herzen noch fort, muß aber doch ungleich langsamer erfolgen, als bei ausgiebiger Herztätigkeit.

Die beistehende Kurve gibt ein Beispiel für die Wirkung von einem Viertel der Ausspülungsflüssigkeit 60 Minuten nach der Iniektion der eben wirksamen Grenzdosis von Digitalisinfus, die in diesem Falle gerade nach 58 Minuten zum Stillstand geführt hat.



Wirkung von 1/4 der Spülflüssigkeit aus den Lymphsäcken 1 Stunde nach der Grenzdosis von Digitalisinfus. Bei ↑ 4h 57′ Giftlösung in das Herz gebracht.

Die auf diesem Wege gewonnenen Ergebnisse über die Resorptionsgeschwindigkeit der Grenzdosen verschiedener Aktivglykoside und -präparate und über den Einfluß einiger Bedingungen, insbesondere der Gegenwart von Kolloiden, sollen ausführlicher mitgeteilt werden, wenn die Versuchsreihen noch weiter vervollständigt und auch an Winterfröschen nachgeprüft sind. In dem hier erörterten Zusammenhange ist die Feststellung von Interesse, daß die Schnelligkeit der Resorption durch die Gegenwart kolloider Bestandteile wesentlich herabgesetzt wird. Dies stimmt mit der Erfahrung überein, daß der Stillstand nach ungereinigten Digitalisauszügen sehr oft erst später als nach 1 Stunde beobachtet wird. Auf diese verspäteten Stillstände nach der Grenzdosis von Blätterauszügen und

ganz besonders des Infuses ist schon oben hingewiesen worden. Andererseits führt die subkutane Grenzdosis von Digitannoiden, von Analysendigitoxin und Gitalin fast immer schon innerhalb 30 bis 45 Minuten zum Stillstand. Damit stehen die Resorptionsversuche in guter Übereinstimmung. Denn von der Grenzdosis der Digitannoide in den Digipuratlösungen ließ sich zu Ende der ersten Stunde kein unresorbierter Giftrest mehr in den Lymphsäcken bestimmen. Nach 30 Minuten ist oft noch ein erheblicher, nach 45 Minuten manchmal noch ein eben bestimmbarer Giftrest in den Lymphsäcken vorhanden; nach 60 Minuten fand ich sie immer giftfrei oder so gut wie giftfrei. Die Wahl der Versuchszeit von 1 Stunde[1]) an der ich seit mehreren Jahren festgehalten habe, wird dadurch für die Auswertung von Digipuratlösungen mittels subkutaner Injektion nachträglich durch die Resorptionsprüfung gerechtfertigt.

Anders verhalten sich die wirksamen Substanzen im Infus, d. h. bei Gegenwart reichlicher Kolloide. 60 Minuten nach der Injektion der Grenzdosis findet sich danach oft ein sehr erheblicher, immer ein bestimmbarer Giftrest in den Lymphsäcken. Für Digitalisinfus ist danach die Beschränkung der Beobachtungszeit auf 1 Stunde, und erst recht die Wahl einer noch kürzeren Versuchszeit, zu verwerfen. Selbst nach 2 Stunden ist nach der Grenzdosis von Blätterinfusen meist noch ein Giftrest in den Lymphsäcken zu finden. Selbst die Beobachtungszeit von 2 Stunden genügt also nicht, wenn man die überhaupt noch zum Stillstand führende Giftmenge feststellen will. Etwas rascher erfolgt die Resorption der wirksamen Substanzen aus alkoholischen Blätterextrakten. Aber auch sie ist merklich langsamer als die Resorption der Digitannoide, die zwar selbst aus den alkoholischen Auszügen stammen, aber von kolloiden Begleitstoffen befreit sind. Für alkoholische Blätterauszüge dürfte die Beobachtungszeit von 2 Stunden genügen.

Von den untersuchten Glykosiden und Glykosidgemischen interessiert besonders das Verhalten des g-Strophanthins. Im Vergleich zu dem »Gitalin« und »Analysendigitoxin«, die in bezug auf die Resorptionsgeschwindigkeit mit den Digitannoiden auf ungefähr gleicher Stufe stehen, ist das Strophanthin deutlich schwerer resorbierbar. Darauf weisen auch die schon erwähnten verspäteten Stillstände

1) Da der Stillstand nach der Grenzdosis von Digipuratlösungen meist schon innerhalb 30 Minuten eintritt, habe ich noch 1911 (Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 1) die Beobachtungszeit auf nur 30—45 Minuten beschränkt. Seit 1912 sind alle Versuche als Einstundenversuche durchgeführt (Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 15).

nach der subkutanen Injektion hin, da dieselben nach direkter Injektion in die Blutbahn nicht beobachtet werden, also durch Resorptionsschwierigkeiten bedingt sein müssen. Von der Grenzdosis des g-Strophanthins fanden sich meist noch nach 60 Minuten gut bestimmbare Giftreste in den Lymphsäcken, und nach 45 Minuten waren sie deutlich größer als nach den Grenzdosen von Digitannoid oder Gitalin.

Folgerungen für die Beurteilung der Auswertungsmethoden am Frosch.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden unternommen, um für die Beurteilung der Auswertungsmethoden am Frosche bessere Grundlagen zu gewinnen. Die Methoden waren bisher rein empirisch ausgearbeitet und konnten sich nicht auf eine genügende Kenntnis des Schicksals der einverleibten Digitalissubstanzen stützen. Für die Beurteilung war zunächst die Annahme irreführend, daß die verschiedenen Aktivglykoside sich, einmal ins Blut gelangt, gleichartig verhalten müßten. Man hielt alle Digitalissubstanzen für stabiler im Froschkörper als sie es wirklich sind. Wenigstens haben die bisherigen Erörterungen über die Auswertung am Frosch von der Möglichkeit einer so raschen Entgiftung abgesehen, wie wir sie nun — wenigstens für die eben wirksamen Gabengrößen — tatsächlich nachweisen konnten. Weiterhin hielt man aber mit Rücksicht auf ihre sehr elektive Wirkung auch die Reaktion der Aktivglykoside im Froschkörper für elektiver auf das Herz beschränkt, als dies wirklich der Fall ist. Zwar trifft ihre Wirkung auch bei den kleinsten überhaupt wirksamen Gaben das Herz; doch sind die Digitalissubstanzen trotzdem nicht so »freizügig« im Organismus, und die Konkurrenz anderer, nicht giftempfindlicher Froschorgane bei ihrer Verteilung ist wirksam genug, um einen großen Teil der angewandten Giftdosis dem Orte seiner elektiven Wirkung zu entziehen. Diese Mitwirkung anderer Organe bei der Entgiftung spielt offenbar für das Schicksal der Grenzdosen im Auswertungsversuch am ganzen Frosch eine entscheidende Rolle; sonst müßte die kleinste Froschdosis, die bei intravenöser Injektion — also auch ohne Resorptionshindernisse — den Stillstand hervorruft, nicht um so viel größer sein, als die kleinste Froschherzdosis, die das isolierte Organ noch zum Stillstand bringt.

Für die Wertbestimmung am Frosche hatte es sich, wie ich dies schon vor Jahren hervorgehoben habe[1]), auch rein empirisch ergeben,

1) Münchener medizinische Wochenschrift 1908, Nr. 24 und 1911, Nr. 1, sowie Medizinische Klinik 1913, Nr. 50.

daß man nur qualitativ Gleiches in quantitativer Beziehung vergleichen darf, nicht aber qualitativ verschiedene Digitalissubstanzen oder Fraktionen von Präparaten untereinander. Nunmehr zeigt es sich, daß diese Unvergleichbarkeit der einzelnen wirksamen Substanzen bei der Auswertung nicht allein auf den Verschiedenheiten ihrer Resorbierbarkeit beruht, sondern daß auch verschiedene Speicherungsgeschwindigkeit, in erster Linie aber die Verschiedenheiten der Entgiftung dafür maßgebend sind. Für die praktische Anwendung am Menschen und bei anderen Applikationsarten können die Unterschiede der Resorptionsgeschwindigkeit von großer Wichtigkeit für die Beurteilung der Präparate sein; für den Auswertungsversuch am Frosch sind die Unterschiede der Resorbierbarkeit, wenn man von dem kolloidreichen und am schwersten resorbierbaren Blätterinfus absieht, doch von untergeordneter Bedeutung im Vergleich zu den Verschiedenheiten der Entgiftung. Die Resorption der Grenzgaben aus den Lymphsäcken des Frosches ist eben bei den übrigen Lösungen der Aktivglykoside nach längstens 2 Stunden vollendet. Die Schwäche der Auswertungsmethoden, die durch subkutane Injektion die kleinste Gabe ermitteln, welche noch einen bestimmten Vergiftungsgrad hervorruft, liegt also gar nicht in den Resorptionsschwierigkeiten, falls man die Beobachtungszeit nur genügend ausdehnt, d. h. je nach der Resorbierbarkeit des zu prüfenden Präparats auf 1—2 Stunden festsetzt. Die Schwäche der Auswertungsmethoden liegt vielmehr in den gleichzeitig mit der Vergiftung vor sich gehenden Entgiftungsvorgängen. Sie sind geeignet, die individuellen Verschiedenheiten des Vergiftungsverlaufs zu erklären, die sich nach den gleichen Giftgaben geltend machen und bei der Auswertung, auch bei einem möglichst gleichartigen Froschmaterial, die Regelmäßigkeit der Reihen so häufig stören. Bei den individuellen Differenzen des Stoffwechsels der einzelnen Tiere erscheint auch ein individuelles Schwanken des Entgiftungsvermögens verständlich. Deshalb weisen eben Versuchsreihen zur Feststellung der minimalen wirksamen Grenzdosis immer Lücken auf, so daß die Resultate nur bei Anwendung einer genügenden Anzahl von Fröschen für jede Dosis zuverlässig ist. Diese Schwäche aller Auswertungsmethoden dürfte kaum vermeidbar sein.

Nur wenn man die individuellen Schwankungen der Empfindlichkeit auf die Unterschiede in der Lebhaftigkeit des Stoffwechsels der einzelnen Froschexemplare bezieht, wird es auch verständlich, daß der Vergiftungsverlauf nach intravenöser Injektion kaum konstanter ist und ungefähr in der gleichen Breite variiert wie nach der Gifteinführung in die Lymphsäcke. Das wechselnde Verhalten eines

auch unter möglichst gleichartigen Bedingungen gehaltenen Froschmaterials beruht eben nicht allein auf der im Einzelfalle verschiedenen Resorptionsgeschwindigkeit, sondern ist in dem individuell verschiedenen Chemismus der Froschgewebe begründet.

Die Entgiftung der Digitalissubstanzen im Gewebsstoffwechsel erklärt es auch, daß die Frösche zu verschiedenen Jahreszeiten verschieden reagieren, und zwar im Sommer widerstandsfähiger sind, wenn der Stoffwechsel lebhafter vor sich geht.

Auf diese gesetzmäßigen jahreszeitlichen Schwankungen der Froschempfindlichkeit und ihre Bedeutung als Fehlerquelle bei der Auswertung von Digitalispräparaten habe ich vor einiger Zeit besonders hingewiesen[1]. Es schien dabei auffallend, daß sich die Frösche gerade in den Sommermonaten, also in der Zeit guten Ernährungszustandes, bei der Stundenmethode als unterempfindlich erwiesen. Durch Resorptionsverschiedenheiten ließ sich dies kaum erklären. Die höhere Außentemperatur müßte vielmehr die Empfindlichkeit eher steigern, wie dies Focke u. a.[2] für die kurzzeitige Methode (Resorptionszeit etwa 10 Minuten) in besonderen Versuchen nachgewiesen haben. Auch das isolierte Herz ist bei höherer Temperatur gegen Digitalissubstanzen empfindlicher (Trendelenburg, v. Weizsäcker, v. Issekutz[3]). Die Unterempfindlichkeit in den Sommermonaten war also bisher schwer verständlich, wird aber durch eine raschere Zerstörung der entgiftbaren Digitaliskörper in dem rascheren sommerlichen Stoffwechsel der Gewebe befriedigend erklärt. Man versteht dann auch, daß sich das bessere Entgiftungsvermögen der Sommerfrösche keineswegs in gleicher Weise gegenüber allen Aktivglykosiden in gleicher Weise geltend machen kann. Eine Beschleunigung der Entgiftungsvorgänge im Sommer muß bei den leicht zerstörbaren Substanzen, z. B. den Digitannoiden, die Wirksamkeit der Wintergrenzdosis stark herabsetzen, nicht aber beim Strophanthin, das im Organismus der Temporaria nicht in nachweisbarer Weise entgiftet wird. Demgemäß habe ich oft die Erfahrung gemacht, daß Sommerfrösche für Strophanthin fast identische Resultate ergaben wie Winterfrösche, während sie gegen die leicht entgiftbaren Digitannoide weit widerstandsfähiger sind als im Winter. Neuerdings

---

1) Münchener medizinische Wochenschrift 1914, Nr. 15, S. 813.

2) Focke, Archiv d. Pharmazie 1910, Bd. 248 und Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie 1913, Bd. 14, S. 262; vgl. auch Baker, Americ. Journal of Pharmacology 1912, Bd. 84, S. 252.

3) Trendelenburg, Dieses Archiv 1909, Bd. 61, S. 256; v. Weizsäcker, a. a. O.; v. Issekutz, a. a. O.

hat E. Meyer[1]) für die zeitlose Methode mitgeteilt, daß »strophanthinrichtige Frösche« im Sommer für Gitalin zu hohe Werte geben.

Die für eine zuverlässige Auswertung notwendige Beobachtungszeit läßt sich auf Grund meiner Resorptionsversuche gut beurteilen. Sie ergeben, daß jede kurzzeitige Methode, die mit einer Beobachtungszeit unter einer halben Stunde arbeitet, bei allen Digitalissubstanzen — auch bei den am leichtesten resorbierbaren — nur mit unvollständiger Resorption rechnen darf. Dagegen kann man bei allen gut resorbierbaren Präparaten der vollständigen Resorption nach 60 Minuten sicher sein.

Die kurzzeitige Methode Fockes[2]) versucht es, durch Anwendung genügend großer, d. h. nicht minimaler, sondern sog. »mittlerer« Dosen, die nach meinen Ergebnissen in dieser Zeit sicher nur unvollständig resorbiert werden können, eine solche Konzentration im Blute herzustellen, daß der Stillstand schon nach ungefähr 10 Minuten eintritt. Es ist begreiflich, daß die während dieser kurzen Beobachtungszeit resorbierte Giftmenge bei einem höheren Gehalte der Lösung an wirksamer Substanz den Stillstand herbeizuführen vermag, bei einem geringeren Gehalte an wirksamer Substanz aber nicht. Für ein und dasselbe Präparat, d. h. unter der Voraussetzung gleicher Resorbierbarkeit, lassen sich also wohl auch mit dieser Methode praktisch brauchbare Resultate erzielen. Theoretisch ist sie jedenfalls nicht so einwandfrei als die Verfahren, die mit vollständiger Resorption der angewandten Giftmengen rechnen können.

Die ausschlaggebende Bedeutung der Resorptionsgeschwindigkeit für die kurzzeitige Methode, die mit einem unvollständig resorbierbaren Giftdepot arbeitet, erklärt es auch, daß gerade für diese Methode die Außentemperatur, bei der der Versuch angestellt wird, eine besonders wichtige Rolle spielt. Höhere Außentemperatur beschleunigt bekanntlich die Resorption und niedrige behindert sie, wie dies z. B. aus den Untersuchungen von Kossa[3]) hervorgeht.

Die Beobachtungszeit von 1 Stunde, die ich bei der Auswertung der Digitannoidlösungen im Digipuratum seit mehreren Jahren benutze, genügt stets zur restlosen Aufsaugung der Grenzdosen. Selbst etwas größere Giftmengen verschwinden noch innerhalb 1 Stunde aus den Lymphsäcken. Das gleiche gilt von der »Gitalinfraktion«. Mit diesen Bestimmungen der Resorptionszeit stehen die Beobachtungen über die Wirkungszeit am bloßgelegten Herzen in guter Übereinstimmung. Es kommt nach den gut resorbierbaren und gut entgiftbaren Digitannoiden und nach Analysendigitoxin kaum vor, daß

1) E. Meyer, Dieses Archiv 1917, Bd. 81, S. 261.

2) Letzte Zusammenfassung bei Focke, Zeitschrift f. experim. Pathol. u. Therapie 1913, Bd. 14, S. 262.

3) J. Kossa, Dieses Archiv 1895. Bd. 36, S. 120.

die wirksamen Grenzdosen erst später als nach 50—60 Minuten zum Stillstand führen. Dies besagt, das der Vorgang der Vergiftung nur während dieser Zeit über die gleichzeitigen Entgiftungsvorgänge überwiegt, so daß sich die Giftwirkung auf das Herz auch nur während dieser Zeit steigern kann. Schon in der zweiten halben Stunde überwiegen dagegen meist die Entgiftungsvorgänge über die gleichzeitige Resorption, die nach 1 Stunde immer vollendet ist, während die Entgiftung weiter vor sich geht und zum Wiederbeginn der Herztätigkeit führt.

In bezug auf die zur Auswertung gut resorbierbarer Digitalispräparate ausreichende Beobachtungszeit sei hier kurz angeführt, wie sich meine Erfahrungen im Laufe der Jahre gestaltet haben. Die erste aus dem hiesigen Institut stammende Auswertungsarbeit von A. Fraenkel[1]) 1902 hatte die Beobachtungszeit von 1 Stunde gewählt, obgleich sich schon damals herausstellte, daß der Stillstand nach Blätterauszügen auch in der 2. Stunde eintreten kann. Die Beobachtungszeit von 2 Stunden hielt die fast gleichzeitig erschienene Arbeit von Ziegenbein[2]) unter Hans H. Meyer für Blätterauszüge für notwendig. Ich selbst glaubte späterhin mit der Beobachtungszeit von 30 Minuten auskommen zu können, da ich es bei der Auswertung des gereinigten Digitalisextrakts Digipuratum mit den leichtresorbierbaren Digitannoiden zu tun hatte. Da nach deren Grenzdosis der Stillstand selten später als nach 30 bis höchstens 45 Minuten zustande kommt, was nach den jetzt angestellten Resorptionsversuchen verständlich erscheint, so gab ich 1911 noch die Vorschrift[3]), den Eintritt des Stillstandes bis zu $^3/_4$ Stunden als positive Reaktion anzusehen. Als ich späterhin meine Versuche auf verschiedene Reinsubstanzen ausdehnte, gab ich — insbesondere mit Rücksicht auf das Strophanthin — der Ausdehnung der Beobachtungszeit auf 1 Stunde den Vorzug. Dieses Verfahren habe ich seit 1912 eingehalten und die erste Gelegenheit, bei der ich mich ausführlicher über die von mir bei der Auswertung des Digipurats verwendete Methode äußerte[4]), dazu benutzt, darauf hinzuweisen, daß ich damit zu der gleichen Einstundenmethode gekommen bin, die eine amerikanische, mir früher unbekannt gebliebene Arbeit von Famulener und Lyons unter Cushny[5]) schon empfohlen hatte.

Famulener und Lyons und nach ihnen andere Autoren haben es vorgezogen, die Froschherzen erst nach Ablauf 1 Stunde freizulegen. Dann vermeidet man allerdings jeden operativen Eingriff und das Aufbinden der Frösche während der Resorptionszeit. Doch haben mir daraufhin gerichtete Versuche gezeigt, daß weder durch das 1—2stündige Aufbinden, noch durch die Fensterung eine wesentliche Resorptionsver-

1) A. Fraenkel, Therapie der Gegenwart 1902, März.

2) Ziegenbein, Arch. d. Pharmazie 1902, Bd. 240, Heft 6.

3) Münchener medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 1, S. 1.

4) Ebenda 1914, Nr. 15, S. 813.

5) Famulener und Lyons, zitiert nach Edmunds und Hale, Proc. Americ. Pharmac. Assoc. Philadelphia 1902.

zögerung entsteht. Das von mir stets eingehaltene Verfahren, am gefensterten Frosch zu arbeiten, schien mir den großen Vorzug eines ständigen Einblicks in den Vergiftungsverlauf am Herzen zu besitzen. Die hier mitgeteilten Beobachtungen erweisen die Bedeutung dieser fortdauernden Kontrolle der Herzwirkung.

Während die Lymphsäcke bei der Resorption von Digitannoiden, von Gitalin und Analysendigitoxin nach 60 Minuten praktisch als giftfrei anzusehen sind, verhält sich das g-Strophanthin anders; entsprechend der häufigen Verspätung der Stillstände in die 2. Stunde hinein findet sich nach Strophanthin auch nach 60 Minuten meist noch ein erheblicher Giftrest.

Ebenso gut ist die Übereinstimmung zwischen Resorptionsbestimmung und dem zeitlichen Eintritt des Stillstands nach Blätterextrakt. 5%ige Kaltextrakte der Digitalisblätter mit 25%igem Alkohol hinterlassen auch nach 1 Stunde stets noch erhebliche unresorbierte Giftreste in den Lymphsäcken. Die Beobachtungsdauer muß also, um auf vollständige Resorption rechnen zu können, noch auf eine 2. Stunde ausgedehnt werden. Dies entspricht den Erfahrungen von Pick und Wasicky[1]), daß nach alkoholischem Kaltextrakt die Stillstände relativ häufig erst später als nach 1 Stunde eintreten. Ich kann diese Beobachtung bestätigen. Die Versuchstabelle 7 ist ein Beispiel für das analoge Verhalten absoluten alkoholischen Heißextrakts. Blätterinfuse werden noch bedeutend langsamer resorbiert; auch später als nach 2 Stunden pflegt noch ein Giftrest in den Lymphsäcken nachweisbar zu sein.

Dehnt man die Beobachtungszeit noch länger aus, so geht die Methode in die zeitlose über, die Straub[2]) sowie Heffter und Joachimoglu[3]) neuerdings als die bequemste und zuverlässigste empfehlen. Nach dem Ausfall meiner Resorptionsversuche muß ich aber betonen, daß der Einstundenversuch für alle leichtresorbierbaren Präparate, wie z. B. für die Digipuratlösung, und daß der Zweistundenversuch für alkoholische Blätterextrakte in bezug auf Vollständigkeit der Resorption das gleiche leistet wie eine längere Ausdehnung der Beobachtungszeit. Ich verfüge nicht über eine sehr große Anzahl von »zeitlosen« Auswertungen am Winterfrosch. Nach meinen Erfahrungen sind auch diese Versuchsreihen nicht lückenlos, d. h. auch hier fallen einzelne Frösche aus der Reihe und können sich nach Gaben noch erholen, die in der Mehrzahl der Versuche tödlich sind.

---

1) E. Pick und Wasicky, Wiener medizinische Wochenschrift 1917, Nr. 6.

2) W. Straub, Dieses Archiv 1916, Bd. 80, S. 52 und 72.

3) A. Heffter, Berliner klinische Wochenschrift 1917, Nr. 28.

Versuchstabelle 7.

10 $^{0}/_{0}$ iger Heißextrakt mit absolutem Alkohol von stark wirksamen Digitalisblättern subkutan an Temporarien (Winterfrösche).

Frosch-gewicht	Ge-schlecht	Menge der injizierten Lösung pro 1 g Frosch in ccm	Dosis pro 1 g Frosch in mg	Stillstand nach	Verlauf
37	W	0,015	0,495	24′	kein Wiederbeginn innerhalb 2 Stunden
39	M	0,015	0,495	27′	
40	M	0,015	0,495	41′	
42	W	0,015	0,495	39′	
44	W	0,015	0,495	33′	
49	W	0,015	0,495	22′	
35	W	0,0125	0,413	—	nach $1^{1}/_{2}$ Stunden systolischer Stillstand
35	W	0,0125	0,413	—	
37	M	0,0125	0,413	46′	kein Wiederbeginn innerhalb $1^{1}/_{2}$ Stunden
38	M	0,0125	0,413	46′	schwacher Wiederbeginn nach $1^{1}/_{2}$ Stunden
43	M	0,0125	0,413	37′	kein Wiederbeginn innerhalb $1^{1}/_{2}$ Stunden
46	W	0,0125	0,413	53′	
25	W	0,01	0,33	42′	
35	M	0,01	0,33	—	nach $1^{1}/_{4}$ Stunden systolischer Stillstand, Wiederbeginn
39	W	0,01	0,33	62′	kein Wiederbeginn innerhalb $1^{1}/_{2}$ Stunden
42	W	0,01	0,33	kein	—
43	M	0,01	0,33	—	nach $1^{1}/_{2}$ Stunden systolischer Stillstand, kein Wiederbeginn
44	W	0,01	0,33	33′	kein Wiederbeginn innerhalb $1^{1}/_{2}$ Stunden

Dies stimmt mit den Angaben von Heffter und Joachimoglu überein. Wie diese Autoren benützte ich meist je sechs Frösche für jede zu prüfende Dosis und betrachtete diese als letal, wenn mindestens vier Frösche starben. Wenn es sich herausstellen sollte, daß die zeitlose Methode regelmäßigere Reihen ergibt als die Stundenmethoden, so dürfte dies nach dem Erörterten darauf zurückzuführen sein, daß sich die individuellen Verschiedenheiten des Entgiftungsvermögens der einzelnen Froschexemplare bei der kleinsten Dosis, die gerade noch zum Stillstand führt, stärker geltend machen können als bei der größeren Gabe, die eben tödlich wirkt.

Die nähere Aufklärung der Vergiftungs- und Entgiftungsvorgänge zeigt jedenfalls, daß die »zeitlose Methode« einen anderen Punkt des ganzen Vergiftungsverlaufes bestimmt als die Beobachtung des Froschherzens bei den »Stundenmethoden«. Während diese den Stillstand

als Indikator der Wirksamkeit benützen, der nach den eben wirksamen Grenzdosen der entgiftbaren Aktivglykoside ein vorübergehender ist, während sie also die kleinste Dosis aufsuchen, die zwar zum Stillstand führt, aber bei den entgiftbaren Glykosiden noch entgiftet werden kann, benützt die zeitlose Methode den Tod der Tiere als Indikator, sucht also die kleinste Dosis auf, die dauernden Stillstand hervorruft und nicht mehr entgiftet werden kann. Die beiden Punkte des Vergiftungsverlaufes werden nur bei solchen Digitalissubstanzen zusammenfallen, bei welchen das Entgiftungsvermögen der Temporariagewebe praktisch keine Rolle spielt. Dieser Fall liegt nach meinen Versuchen beim g-Strophanthin vor. Für die anderen von mir untersuchten Aktivglykoside und Blätterpräparate wäre dagegen nach den Feststellungen über die Entgiftung zu erwarten, daß die Toddosis größer ist als die Grenzdosis, welche zwar noch vorübergehenden Tonusstillstand von kürzerer oder längerer Dauer hervorruft, aber noch eine Wiederherstellung der Herztätigkeit gestattet. In Übereinstimmung mit dieser Folgerung fand ich die »Toddosis« nach der zeitlosen Methode und die »systolische Dosis« nach der Stundenmethode für das g-Strophanthin annähernd gleich groß, nach den Auszügen der Digitalisblätter, nach Digipurat, nach Gitalin und Digitoxin fand ich die Toddosis aber beträchtlich größer als den Grenzwert bei der Ein- und Zweistundenmethode. Ich befinde mich dabei aber in einem — wahrscheinlich in der Art des methodischen Vorgehens begründeten — Widerspruch mit den Angaben von W. Straub[1]).

Präparat	Systolische Grenzdosis zu 1 g Frosch	Toddosis zu 1 g Frosch	Jahreszeit
g-Strophanthin	0,00055 mg	0,0005 mg	Winter
Digitoxin	0,0018 »	0,0039 »	»
Analysendigitoxin (Gitalinfraktion)	0,00833 »	0,0125 »	Mai und September
Gitalin	0,0045 »	0,0075 »	September
Digitannoide	0,025 »	0,05 »	Sommer
Alkoholische Digipuratlösung	0,01 ccm 1 : 2,4 = 0,021 mg	0,014 ccm 1 : 2 = 0,035 mg	Winter
Alkoholisches Blätterextrakt	0,33 mg	0,5 mg	September

Im übrigen scheint es mir nicht ausgeschlossen, daß die Größe der Toddosis für die einzelnen Körper der Digitalisgruppe nicht bloß von deren Herzgiftigkeit, sondern auch von Nebenwirkungen auf

1) W. Straub, a. a. O.

andere giftempfindliche Gewebe abhängt. Wissen wir doch, daß allen Aktivglykosiden neben ihrer Herzwirkung auch eine Giftwirkung auf das Zentralnervensystem zukommt. Demgemäß beobachtet man mitunter, daß die Frösche nach der Injektion tödlicher oder auch unterletaler Gaben reaktionslos sind, während das Herz noch schlägt oder nach Stunden wieder schlägt. Der Wunsch, zur physiologischen Auswertung von Digitalispräparaten die Wirkung am Herzen als Gradmesser zu benützen und an dem therapeutisch zu beeinflussenden Organ gut verfolgen zu können, war bisher für mich maßgebend, der Beobachtung des bloßgelegten Herzens in Stundenversuchen vor der vieldeutigeren Feststellung des Todes als Gradmesser der Wirkung den Vorzug zu geben.

Jedenfalls ergeben meine Untersuchungen, daß die zeitlose und die Stundenmethode zwei verschiedene Stadien des Vergiftungsablaufs am Herzen bestimmen. Die Wahl, welchem Verfahren der Vorzug zu geben ist, wird demnach nach dem Zweck der Auswertung und nach den Eigenschaften des auszuwertenden Präparates (Resorbierbarkeit! Nervengiftigkeit!) zu treffen sein. Sämtliche Auswertungsmethoden haben aber wohl mit den individuellen Schwankungen des Entgiftungsvermögens der Frösche zu kämpfen. Alle verlangen deshalb, um zufällig widerstandsfähigere oder zufällig widerstandslosere Exemplare ausschließen zu können, die Verwendung einer genügenden Anzahl von Versuchstieren für die Bestimmung der Wirksamkeit jeder Dosis.

Aus dem Erörterten geht die Bedeutung der Entgiftungsvorgänge für das Verständnis und die Kritik der Auswertungsmethoden zur Genüge hervor. Es war mir überraschend, daß der systolische Herzstillstand nach Digitalissubstanzen einen Vergiftungsgrad darstellt, der nach Anwendung der eben wirksamen Grenzdosen am ganzen Frosch noch reversibel ist, ja daß sogar bei vielen Aktivglykosiden der Gruppe selbst ein Mehrfaches der wirksamen Grenzdosen noch überwunden werden kann[1]). Im Vergleich zu der weitgehenden Reversibilität der Wirkung indifferenter Narkotika oder mancher Alkaloidvergiftungen ist die Entgiftung der Digitalissubstanzen allerdings doch auf enge Grenzen beschränkt. Dies legt den Gedanken nahe, ob die Zerstörung der Glykoside im Froschkörper nicht etwa auf halben Wege stehen bleibt, d. h. nur in der Spaltung der

1) Nach noch größeren Gaben oder nach dem praktisch nicht entgiftbaren Strophanthin ist die tonische Kontraktur des Ventrikels auch ersichtlich stärker ausgesprochen. Diese Zustandsänderung ist dann auch nicht mehr reversibel.

Glykoside besteht. Wir wissen aus den Untersuchungen von Gröber[1]) und W. Straub[2]), daß auch die neben den Zuckern entstehenden Spaltungsprodukte der Aktivglykoside die spezifische Herzwirkung besitzen; doch ist dieselbe bedeutend schwächer als bei dem ungespaltenen Glykosid (Straub). Die Spaltung allein würde also das allmähliche Unwirksamwerden der Grenzdosen verständlich machen.

Für die Zerstörbarkeit der Digitalissubstanzen im Warmblüterorganismus haben wir eine Reihe von Anhaltspunkten in den Untersuchungen verschiedener Autoren. Aus eigenen demnächst mitzuteilenden Versuchen ist mir bekannt, daß bei Mäusen nach der Resorption toxischer Gaben verschiedene Aktivglykoside stunden-, ja tagelange Krämpfe zustande kommen. Auch hier könnte demnach die Zerstörung entweder bei den krampferregenden Spaltungsprodukten stehen bleiben oder über ein Stadium verlaufen, in dem die Vergiftung mit diesen Spaltungsprodukten das Bild beherrscht.

Sind die Digitalissubstanzen einmal gebunden, so ist anzunehmen, daß sie bei der Reaktion mit ihrem Substrate im Herzen noch weitergehend im Sinne einer festen Bindung verändert werden. Denn sie können bekanntlich aus dem Herzen weder ausgewaschen noch durch chemische Methoden wiedergewonnen werden. Wenn trotzdem selbst nach längerer Dauer des Stillstandes Erholung eintreten kann, so muß auch das festgebundene Gift noch einer allmählichen Zerstörung zugänglich sein. Die viel seltenere Wiederherstellung der Tätigkeit des digitalisvergifteten isolierten Froschherzens weist darauf hin, daß für die promptere Entgiftung im ganzen Frosch der Stoffwechsel anderer Organe (Leber!) wesentlich sein muß. Erfolgt die Entgiftung durch diese anderen Organe ausgiebig genug, so sinkt die weitere Giftaufnahme ins Herz unter die in der gleichen Zeit von ihm entgiftbare Größe. Dann vermag das Herz mit dem bereits gebundenen Gifte fertig zu werden. Beim Versuch am isolierten Herzen fehlt diese Entgiftung durch andere Gewebe, und der vom Herzen zerstörte Anteil kann immer neu aus der gifthaltigen Ernährungsflüssigkeit ersetzt werden, wenn nicht eine ungemein geringe Giftmenge angewandt wurde. Die besprochenen Entgiftungsvorgänge stehen also nicht im Widerspruch zu den Beobachtungen am isolierten Herzen.

Der Nachweis der Entgiftung widerspricht auch nicht der Annahme einer festen Bindung der Digitalissubstanzen im Herzen. Die Gifte der Digitalisgruppe unterscheiden sich gerade durch diese feste

1) A. Gröber, Über Strophanthidin. Dieses Archiv 1913, Bd. 72, S. 317.
2) W. Straub, Biochemische Zeitschrift 1916, Bd. 75, S. 132.

Bindung wesentlich von den Alkaloiden, die im allgemeinen — wenigstens an den meisten Angriffspunkten — auch nach voller Entfaltung ihrer Giftwirkung noch ausgewaschen und aus den Geweben wiedergewonnen werden können. Das Verhalten der Digitalissubstanzen nähert sich vielmehr dem Typus der Toxine, die gleichfalls in den Geweben fest gebunden werden und weder auswaschbar noch wiedergewinnbar sind, aber durch den Stoffwechsel der betroffenen Gewebe doch noch innerhalb gewisser Grenzen zerstört werden können.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Nach der Injektion der eben zum Stillstand führenden Grenzdosen der Aktivglykoside der Digitalisblätter ist der Stillstand des Ventrikels meist nur von vorübergehender Dauer. An Sommerfröschen ist die Wiederherstellung der Herztätigkeit die Regel. Daraus ist zu schließen, daß innerhalb gewisser Grenzen der zugeführten Giftmenge eine Entgiftung der Digitalissubstanzen im Froschkörper stattfindet.

2. Nach subkutaner Injektion gehen die Entgiftungsvorgänge gleichzeitig mit der Resorption vor sich und überwiegen bei den leicht resorbierbaren Präparaten schon nach etwa 30 Minuten über die Giftaufnahme; die Herztätigkeit stellt sich dann schon in der 1. oder 2. Stunde der Beobachtung wieder ein. Bei schwer resorbierbaren Präparaten dauert der Stillstand länger an und kommt verspätet zustande. Die intravenöse Injektion von Grenzdosen erlaubt es, ungestört von diesen Verschiedenheiten der Resorbierbarkeit Aufschluß über die Entgiftbarkeit der Digitalissubstanzen zu gewinnen. Gut entgiftbar sind die in den Digitalisblättern vorwiegenden Aktivglykoside und ihre Tannoidverbindungen (Digipurat); das Digitoxin. cryst. wird schwerer entgiftet, das g-Strophanthin ist überhaupt kaum merklich entgiftbar.

3. Der Vergiftungsverlauf bei der Auswertung von Digitalispräparaten mittels subkutaner Injektion am Frosch hängt von der Resorptionsgeschwindigkeit der wirksamen Substanzen und ihrem Schicksal im Froschkörper ab, in erster Linie also von ihrer mehr oder weniger raschen Entgiftung. Das wechselnde Entgiftungsvermögen der einzelnen Froschexemplare erklärt die individuellen Unregelmäßigkeiten der Versuchsreihen. Aus dem raschen sommerlichen Stoffwechsel der Tiere erklärt sich die Unterempfindlichkeit der Sommerfrösche für die leicht entgiftbaren Glykoside.

4. Die Resorbierbarkeit der Digitalissubstanzen läßt sich gut beurteilen, wenn man die nach verschiedener Zeit noch unresorbierten

Giftreste in den injizierten Lymphsäcken durch Ausspülung wiedergewinnt und ihre Größe durch den biologischen Nachweis am isolierten Temporariaherzen ermittelt. Am leichtesten werden aus den Lymphsäcken des Frosches die »Gitalinfraktion« der Blätterglykoside und die Tannoidverbindungen der Digitalisglykoside resorbiert, die in dem Digipuratum des Handels vorliegen. Schwerer resorbierbar ist das g-Strophanthin. Noch langsamer werden die Rohauszüge der Digitalisblätter (alkoholische Extrakte) resorbiert, am langsamsten das kolloidreiche Infus.

5. Die Beobachtungen über die Resorptionsgeschwindigkeit und über die Entgiftbarkeit der Digitalissubstanzen und -präparate geben eine Grundlage zur Beurteilung der bisher nur empirisch ausgearbeiteten Auswertungsmethoden. Es ergibt sich, daß kurze Beobachtungszeiten unter 1 Stunde auch bei leicht resorbierbaren Substanzen nur mit unvollständiger Resorption rechnen können. Für die leicht resorbierbaren Präparate, z. B. die Digitannoide des Digipurats, genügt die Beobachtungszeit von 1 Stunde, bei alkoholischen Blätterextrakten muß sie auf 2 Stunden ausgedehnt werden. Die Auswertung durch Bestimmung der eben systolisch wirksamen Gaben und die »zeitlose Methode« der Auswertung, welche den Tod der Versuchstiere und den definitiven Herzstillstand als Gradmesser der Wirkung benützt, bestimmen verschiedene Punkte des Vergiftungsverlaufs. Die bei der Stundenmethode zur Erzielung eines Ventrikelstillstandes hinreichenden Dosen sind deshalb bei den entgiftbaren Aktivglykosiden kleiner als die Toddosis, nur bei dem nicht merklich entgiftbaren Strophanthin fallen beide Werte zusammen.

Anhang.

Versuchstabelle 8.

Analysendigitoxin (Gitalinfraktion) intravenös an Temporarien (Julifrösche).

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Wiederherstellung
					0,005 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch in 25 %igem Alkohol injiziert:
31	M	2′	3′	33′	nach 20′ Wiederherstellung gut
47	W	4′	6′	33′	» 1¾ Stunden gute Herztätigkeit
50	M	2′	5′	22′	» 40′ gute Herztätigkeit
55	W	1′	3′	19′	» 55′ kräftige Pulse, aber diastolische Pausen
56	M	1′	5′	9′	» 9′ » » » » »
					0,004 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (Grenzdosis):
36	W	1′	8′	20′	nach 54′ gute Herztätigkeit
38	W	1′	3′	100′	nicht vollständig
40	M	3′	5′	18′	nach 67′ kräftige Pulse, aber diastolische Pausen
45	W	keine	11′	84′	nicht vollständig
					0,0033 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:
30	M	2′	kein	—	—
36	M	6′	»	—	—
37	M	5′	»	—	—
41	W	6′	8′	15′	nach 65′ gute Herztätigkeit
46	M	10′	kein	—	—

Versuchstabelle 9.

Gitalin Boehringer intravenös an Temporarien (Oktoberfrösche).

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Verlauf
					0,00125 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:
36	W	6′	30′	67′	Wiederherstellung gut
43	M	9′	27′	62′	Wiederherstellung gut
31	M	7′	22′	95′	Wiederherstellung gut
31	M	6′	13′	50′	Wiederherstellung gut
28	M	keine	kein	—	kein Stillstand in 2 Stunden
30	M	10′	17′	82′	Wiederherstellung gut

Frosch-gewicht in g	Ge-schlecht	Peri-staltik nach	Still-stand nach	Dauer des Stillstandes	Verlauf
0,0011 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:					
28	M	14′	21′	26′	Wiederherstellung gut
29	W	2′	15′	80′	Wiederherstellung nicht vollständig
30	M	6′	15′	48′	Wiederherstellung gut
33	W	19′	24′	125′	Wiederherstellung nicht vollständig
29	W	6′	13′	über 2½ Stunden	kein Wiederbeginn
30	M	keine	kein	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
0,001 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (Grenzdosis):					
27	M	12′	kein	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
31	W	keine	23′	64′	} Wiederherstellung gut
33	M	14′	32′	51′	
32	M	10′	kein	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
32	W	7′	12′	49′	Wiederherstellung gut
32	M	5′	kein	—	kein Stillstand innerhalb 2 Stunden
35	W	6′	12′	136′	Wiederherstellung nicht vollständig

Versuchstabelle 10.

Digitoxin Merck intravenös an Temporarien (Septemberfrösche).

Frosch-gewicht in g	Ge-schlecht	Peri-staltik nach	Still-stand nach	Wiederherstellung
0,00091 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch in 30%igem Alkohol:				
39	M	14′	18′	innerhalb ½ Stunde kein Wiederbeginn beobachtet
44	M	20′	kein	—
50	M	11′	14′	} innerhalb ½ Stunde kein Wiederbeginn beobachtet
54	M	keine	11′	
55	M	8′	15′	
59	M	8′	20′	
0,00083 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (Grenzdosis 0,00085 mg):				
48	M	7′	13′	innerhalb ½ Stunde kein Wiederbeginn beobachtet
49	M	10′	kein	—
51	M	4′	12′	innerhalb ½ Stunde kein Wiederbeginn beobachtet
41	M	18′	kein	—
42	M	16′	»	—
59	M	12′	»	—
0,00077 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:				
42	M	23′	kein	—
42	M	23′	»	—
45	M	35′	»	—
45	M	10′	22′	guter Wiederbeginn innerhalb ½ Stunde
48	M	13′	kein	—
50	M	16′	23′	schwacher Wiederbeginn innerhalb ½ Stunde
48	M	40′	kein	—
58	M	keine	48′	guter Wiederbeginn innerhalb ½ Stunde

Versuchstabelle 11.

Digitoxin Merck intravenös an Temporarien (Julifrösche).

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Wiederherstellung
0,0009 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch in 30%igem Alkohol:					
30	W	4′	12′	20′	gute Wiederherstellung
32	W	7′	9′	26′	nach 3/4 Stunden Wiederherstellung gut, Verlangsamung
34	W	1′	10′	45′	nach 1 1/2 Stunden gute Wiederherstellung
36	W	keine	13′	68′	
28	M	7′	kein	—	—
31	M	2′	10′	49′	nach 2 1/4 Stunden Wiederherstellung vollständig
0,00083 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (Grenzdosis 0,00085 mg):					
32	M	keine	14′	6′	nach 1 Stunde kräftige Herztätigkeit
32	W	6′	11′	61′	» etwa 2 Stunden kräftige Herztätigkeit
36	M	keine	7′	64′	» » 2—3 Stunden kräftige Herztätigkeit
46	M	8′	12′	11′	» 3/4 Stunden kräftige Herztätigkeit
31	W	7′	kein	—	—
36	M	8′	10′	45′	nach etwa 2—3 Stunden kräftige Herztätigkeit

Versuchstabelle 12.

Digitannoide (alkalische Digipuratlösung) intravenös an Temporarien (Maifrösche).

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Verlauf
0,008 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:					
33	M	keine	7′	5′	Wiederherstellung nicht vollständig
34	M	5′	11′	15′	Wiederherstellung gut
35	M	5′	13′	52′	Wiederherstellung nicht vollständig
37	M	keine	8′	27′	
32	M	4′	9′	33′	Wiederherstellung gut
32	M	4′	7′	64′	
0,0075 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (Grenzdosis):					
31	M	keine	kein	—	—
31	M	6′	9′	17′	Wiederherstellung gut
31	M	6′	9′	8′	
32	M	5′	7′	44′	
33	M	4′	6′	9′	
33	M	9′	kein	—	—
30	M	keine	»	—	—
31	M	3′	6′	etwa 3 Stunden	Wiederherstellung gut
32	M	keine	kein	—	—

Versuchstabelle 13.

Digitannoide (alkoholische Digipuratlösung) intravenös an Temporarien (Maifrösche).

Frosch-gewicht in g	Ge-schlecht	Peri-staltik nach	Still-stand nach	Dauer des Stillstandes	Verlauf
0,10714 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (Grenzdosis):					
33	M	11′	14′	32′	Wiederherstellung gut
35	M	7′	13′	54′	
36	M	5′	7′	über 2 Stunden	—
36	M	6′	33′	55′	
36	M	6′	9′	60′	Wiederherstellung gut
40	M	6′	13′	75′	
0,0066 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:					
41	M	keine	17′	11′	Wiederherstellung gut
42	M	»	kein	—	kein Stillstand
42	M	»	6′	37′	Wiederherstellung gut
40	M	4′	12′	über 2 Stunden	—
42	M	6′	kein	—	kein Stillstand
43	M	keine	»	—	
40	M	»	15′	21′	Wiederherstellung gut
42	M	»	10′	35′	
47	M	55′	kein	—	kein Stillstand
51	M	keine	10′	10′	Wiederherstellung gut
56	M	26′	kein	—	kein Stillstand
56	M	keine	»	—	

Versuchstabelle 14.

5 %iges alkoholisches Kaltextrakt von stark wirksamen Digitalisblättern intravenös an Temporarien (Winterfrösche).

Frosch-gewicht in g	Geschlecht	Peri-staltik nach	Still-stand nach	Dauer des Stillstandes	Verlauf
0,1875 mg pro 1 g (in 0,01 ccm pro 3 g Frosch) in 25 %igem Alkohol injiziert:					
36	M	7′	13′	etwa 2 Stunden	Wiederbeginn
34	M	13′	17′	» 2 »	
40	M	5′	7′	über 2 »	kein Wiederbeginn
40	M	8′	11′	1 Stunde	
42	M	10′	11′	1 »	Wiederbeginn
42	M	5′	8′	1 »	

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Verlauf
0,175 mg pro 1 g (in 0,01 ccm pro 3 g Frosch) (Grenzdosis 0,18 mg):					
33	M	12′	16′	1/2 Stunde	Wiederbeginn
33	M	5′	kein	—	Verlangsamung
34	M	8′	13′	1 1/2 Stunden	Wiederbeginn
37	M	keine	kein	—	Verlangsamung
38	M	»	»	—	Verlangsamung
42	M	»	»	—	Verlangsamung
33	M	5′	7′	2 1/2 Stunden	Wiederbeginn
33	M	4′	12′	7′	Wiederbeginn
34	M	5′	kein	—	Verlangsamung
0,1625 mg pro 1 g (in 0,01 ccm pro 3 g Frosch):					
35	M	6′	12′	etwa 5 Stunden	Wiederbeginn
31	M	3′	7′	2 1/2 Stunden	Wiederbeginn
32	M	4′	11′	1/2 Stunde	Wiederbeginn
38	M	9′	kein	—	Verlangsamung
40	M	11′	»	—	Verlangsamung
40	M	10′	»	—	Verlangsamung
40	M	11′	22′	3/4 Stunden	Wiederbeginn
41	M	11′	kein	—	diastolische Pausen
46	M	keine	»	—	Verlangsamung

Versuchstabelle 15.

5 %iges wässeriges Infus von stark wirksamen Digitalisblättern intravenös an Temporarien (Maifrösche).

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Wiederherstellung
0,2 mg pro 1 g (in 0,01 ccm pro 1 g Frosch):					
41	M	2′	8′	3/4 Stunden	gute Wiederherstellung, starke Verlangsamung
37	M	4′	8′	über 2 Stunden	keine Wiederherstellung
34	M	keine	11′	1 Stunde	gute Wiederherstellung, starke Verlangsamung
35	M	»	7′	1 »	gute Wiederherstellung, starke Verlangsamung
37	M	»	kein	—	—
38	M	»	»	—	—

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Wiederherstellung
0,1875 mg pro 1 g (in 0,01 ccm pro 3 g Frosch) (Grenzdosis 0,19 mg):					
37	M	keine	6′	etwa 2 Stunden	} gute Wiederherstellung
38	M	4′	8′	etwa 1/4 Stunde	
40	M	4′	13′	3/4 Stunden	gute Wiederherstellung Verlangsamung
33	M	9′	kein	—	—
35	M	10′	»	—	—
37	M	19′	»	—	—
0,175 mg pro 1 g (in 0,01 ccm pro 3 g Frosch):					
33	M	4′	kein	—	—
38	M	keine	»	—	—
34	M	5′	15′	1/2 Stunde	gute Wiederherstellung
37	M	keine	kein	—	—
36	M	8′	»	—	—
34.	M	keine	»	—	—

Versuchstabelle 16.

g-Strophanthin intravenös an Temporarien (Oktoberfrösche).
Grenzdosis: 0,00035 mg pro 1 g.

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Verlauf
0,000416 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:					
30	W	6′	12′	über 5 Stunden	} kein Wiederbeginn
31	W	12′	13′	» 5 »	
32	M	12′	23′	» 5 »	
36	M	12′	25′	» 5 »	
0,000357 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (Grenzdosis):					
36	M	6′	21′	über 5 Stunden	kein Wiederbeginn
30	M	26′	kein	—	—
31	M	52′	»	—	—
37	M	keine	—	—	Stillstand nach 1 3/4 Stunden, kein Wiederbeginn
30	W	19′	29′	über 5 Stunden	} kein Wiederbeginn
32	M	keine	11′	» 5 »	

Versuchstabelle 17.

g-Strophanthin intravenös an Temporarien (April- und Julifrösche). Grenzdosis: 0,000357 mg pro 1 g.

Froschgewicht in g	Geschlecht	Peristaltik nach	Stillstand nach	Dauer des Stillstandes	Verlauf
				0,000416 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:	
40	M	7′	24′	über 2 Stunden	
41	M	8′	11′	» 2 »	kein Wiederbeginn
42	M	8′	25′	» 2 »	
44	M	7′	26′	» 2 »	
47	M	7′	kein	—	—
47	M	10′	8′	über 2 Stunden	kein Wiederbeginn
				0,0004 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch:	
44	M	5′	13′	über 2 Stunden	
51	M	5′	7′	» 2 »	kein Wiederbeginn
48	W	6′	8′	» 2 »	
42	M	14′	15′	» 2 »	
40	W	55′	kein	—	—
44	M	3′	6′	über 2 Stunden	kein Wiederbeginn
				0,000357 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch (Grenzdosis):	
38	M	50′	kein	—	—
40	M	35′	59′	über 2 Stunden	kein Wiederbeginn
41	M	keine	17′	» 2 »	
41	M	6′	kein	—	—
44	M	23′	»	—	—
45	M	keine	11′	über 2 Stunden	kein Wiederbeginn
39	M	5′	12′	» 2 »	
39	M	47′	kein	—	—
43	M	41′	»	—	—
44	M	5′	13′	über 2 Stunden	kein Wiederbeginn
45	M	10′	19′	» 2 »	
45	M	25′	—	» 2 »	Stillstand nach etwa $1^{3}/_{4}$ Stunden, kein Wiederbeginn

III.

Aus dem physiologischen Institut der Universität Basel.

Die histologischen Veränderungen des Pankreas infolge der chronischen Atropinvergiftung beim Tiere.

Von

Dr. H. Arima.

(Mit Tafel V.)

An anderer Stelle[1]) habe ich über die profuse Speichelsekretion berichtet, welche das Atropin. sulfuricum bei langdauernder Injektion am Tiere verursacht, die von Metzner[2]) entdeckt und paradoxe Speichelsekretion genannt wurde, sowie über die hochgradigen histologischen Veränderungen der sämtlichen Speicheldrüsen, welche durch dieselbe hervorgerufen werden. Es war zugleich meine Absicht, zu erforschen, welche Abnormitäten der Tätigkeit des Pankreas sowohl physiologisch als auch histologisch dabei zutage treten. Um eine durch chronische Atropinvergiftung entstandene Sekretion des Pankreas beim lebendigen Tiere zu beobachten, gleich wie an den Speicheldrüsen, sollte man Versuche am Tiere mit Pankreasfisteln anstellen; solche habe ich leider wegen äußeren Umständen nicht ausführen können, und so wird im folgenden über die Ergebnisse meiner histologischen Untersuchungen an Bauchspeicheldrüsen berichtet, welche meistens von den gleichen Tieren stammten, die zur Untersuchung der Speicheldrüsen dienten.

Ehe ich auf die Resultate meiner Untersuchung eingehe, möchte ich hier kurz das über die Wirkung des Atropins auf die Pankreassekretion bisher festgestellte rekapitulieren.

---

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 83, Heft 1/2, 1918.

2) Verh. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, 80. Vers. zu Köln, 2. Abt., 1909.

Nach einigen Versuchen mit akuter Vergiftung am Hunde kam Landau[1]) zu dem Schlusse, daß das Atropin keine regelmäßige Veränderung auf die Pankreassekretion ausübt. Dagegen konstatierten Afanassiew und Pawlow[2]) sowie Pawlow[3]) an Hunden, daß die Absonderung des Pankreassaftes durch Atropin in Dosen von 0,005—0,02 g gegehemmt oder rasch vollständig zum Stillstande gebracht wurde. Der letztere Autor bemerkte zugleich, daß große Atropingaben (0,15 g) die Saftabsonderung des Pankreas an Kaninchen eher vergrößern. Gottlieb[4]) fand an Kaninchen, daß Atropin auf die Sekretion ohne Einfluß bleibt. Diese beachtenswerte Tatsache wurde von Wertheimer und Lepage[5]) und später auch von Modrakowski[6]) an Hunden bestätigt. Modrakowski gibt an: »Größere Gaben von Atropin haben einen ausgesprochen sekretionsanregenden Effekt auf das Pankreas, während die Speichelabsonderung stets absolut sistiert bleibt. Was die Höhe der anzuwendenden Atropinmenge anbetrifft, so gelingt die Hervorrufung der Pankreassekretion schon durch 0,01 g pro Kilogramm Gewicht des Tieres, während Gaben von 0,001 g pro Kilogramm die hemmende Wirkung zur Geltung bringen.« Er vermutet, die starke Blutdrucksenkung nach größeren Dosen von Atropin sei ein ursächliches Moment der gesteigerten Pankreassekretion.

Was die Wirkung des Atropins auf die Sekretionsnerven des Pankreas anbetrifft, so stimmen die Meinungen der Autoren nicht ganz überein. Während die Lähmung der Nn. vagi, deren sekretorische sowie trophische Fasern für diese Drüse von Pawlow[7]) und seiner Schule[8]) nachgewiesen wurden, durch eine kleine Atropinmenge von den meisten Autoren angenommen wird [Pawlow (a. a. O.), Modrakowski (a. a. O.), Cushny[9]) und Edkins[10])], ist die lähmende Wirkung des Atropins auf den Sympathikus, welcher nach Kudrewetzky (a. a. O.) sekretorische, vielleicht auch trophische Fasern für das Pankreas enthält, noch bestritten. Sawitsch[11]) behauptet,

1) Inaugural-Diss., Breslau 1873.
2) Pflügers Arch. Bd. 16, S. 173.
3) Ebenda Bd. 17, S. 555.
4) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 33, S. 261.
5) Comptes rendues de la Soc. de Biol. t. 53, S. 759.
6) Pflügers Arch. Bd. 114, S. 487, 1906.
7) a. a. O. — Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abt. 1893, Suppl., S. 176.
8) Mett, Ebenda 1894, S. 59. — Kudrewetzky, Ebenda S. 83.
9) Pharmacology and therapeutics or the action of drugs. London 1910.
10) Schäfers textbook of physiology Vol. 1, S. 31, 1898.
11) Zentralbl. f. d. gesamt. Phys. u. Pathol. des Stoffwechsels 1909, Nr. 1, zitiert nach Babkin (a. a. O.).

daß das Atropin am Hunde sowohl den Vagus als auch den Sympathikus lähmt. Dagegen wies Modrakowski (a. a. O.) nach, daß der Sympathikus durch dieses Alkaloid ungelähmt bleibt.

In bezug auf den Einfluß des Atropins auf Pankreassekretion infolge von Salzsäure bzw. Sekretin sind bisher zahlreiche Untersuchungen veröffentlicht. Nach Wertheimer und Lepage (a. a. O.) wird die Absonderung des Pankreas auf Säure durch Atropin nicht nur nicht vermindert, sondern vielmehr durch große Dosen dieses Alkaloids vergrößert. Babkin und Sawitsch[1]) beobachteten, daß die Geschwindigkeit der Pankreassekretion auf Säure keine merkliche Veränderung durch Atropininjektion erfährt, ebensowenig die chemische Zusammensetzung des Sekretes. Bayliss und Starling[2]) überzeugten sich, daß der Sekretineffekt durch vorangehende Injektion von Atropin in jeder Dosis unverändert bleibt. Camus und Gley[3]) sahen aber etwaige Verringerung der Sekretion auf Sekretin durch Atropininjektion.

Andrerseits wurden die Veränderungen des Pankreassaftes durch Atropin bei seiner Absonderung infolge der Einführung von Fetten, Seifen sowie Oleinsäure in das Duodenum studiert. Bylina[4]) konstatierte, daß das Alkaloid die Konzentration der stickstoffhaltigen organischen Substanzen in dem auf Fett abgesonderten Pankreassafte verringert, die Sekretion hört hierbei nicht auf. Er sah außer einer Verlangsamung des auf Säure zur Sekretion gelangten Pankreassekretes eine gewisse Abnahme des Stickstoffgehaltes bzw. des Fermentgehaltes. Nach Smirnow[5]) verringert Atropin im Hochstadium der Fettspaltung die Quantität des Pankreassaftes nicht, führt aber zu einer bedeutenden Verminderung des Gehaltes an Stickstoff und Trockensubstanz. Nach Studsinski[6]) bringt Atropin die durch Oleinsäure hervorgerufene Sekretion zum Stillstand, steht jedoch der safttreibenden Wirkung der Seifen nicht im Wege. Babkin und Ishikawa[7]) wiesen nach, daß die Einführung neutralen Fettes sowie von Oleinsäure in das Duodenum, welche unter normalen Bedingungen die Pankreassekretion anregt, zu einer Zeit, wo die Atropinvergiftung bereits zur Entwicklung gelangt war, ohne jegliche Wirkung bleibt. Umgekehrt

1) Zeitschrift f. phys. Chemie Bd. 56, S. 321, 1908.
2) Journ. of phys. Vol. 28, S. 325, 1902.
3) Comptes rendues t. 54, S. 465, 1902.
4) Pflügers Arch. Bd. 142, S. 531, 1911.
5) Ebenda Bd. 147, S. 234, 1912.
6) Rußki Wratsch 1911, Nr. 1, 2 und 3, zitiert nach Babkin.
7) Pflügers Arch. Bd. 147, S. 288, 1912.

bewahren Seifenlösungen unter eben jenen Bedingungen ihre safttreibenden Eigenschaften, obwohl ihre sekretorische Wirkung im Vergleich zur Norm etwas herabgesetzt war und die Menge der festen Substanzen und Fermente im Safte abgenommen hatte. Dagegen beobachtete Sawitsch (a. a. O.) einen Stillstand der Pankreassekretion auf Seifenlösung nach Vergiftung des Tieres mit Atropin.

Aus dieser kurzen Übersicht geht hervor, daß die Absonderung des Pankreas, sei es daß sie auf dem Wege des nervösen oder des humoralen Mechanismus hervorgerufen ist, durch Atropininjektion, wenn auch nicht vollständig gehemmt wird, so doch eine Veränderung in bezug auf die Eigenschaften des Saftes erfährt.

Somit ist auch zu erwarten, daß eine langdauernde Atropinvergiftung in größeren steigenden Mengen auf die Funktion des Pankreas nicht ohne Einfluß bleibt, obwohl die Abwehrkraft des Organismus gegen Atropin sich allmählich erhöht, wie Cloetta[1]) nachwies.

Ich gehe nun zu den Ergebnissen meiner Untersuchung über. Die sämtlichen Pankreas wurden stets lebenswarm in Altmannschem Osmiumgemisch oder Kochsalz-Osmium-Kalibichromatmischung (kurz als M_2C bezeichnet) oder Osmium-Kalibichromat mit 4 Tropfen rauchender Salpetersäure (kurz als $M_2C + IV$ bezeichnet) nach Metzner[2]), außerdem in Formol-Müller-Eisessig und teilweise in Zenker-Formol (10%ig) fixiert.

Die mit Metznerscher und Altmannscher Lösung fixierten Präparate wurden nach der Paraffineinbettung in Serien von 2 bis 2,5 μ Schnittdicke geschnitten, die übrigen in solche von 4—5 μ Dicke zerlegt. Zur Färbung dienten vor allem Altmannsche Fuchsin-Pikrinsäure, Heidenhainsches Eisenhämatoxylin mit oder ohne Nachfärbung von Rubin S, und Hämatoxylin-Eosin. Nebenbei sei bemerkt, daß sich die Fixation mit Metzners Osmiumgemisch, welche er für die Fixation der Schleimgranula besonders empfahl, auch für das Pankreas bedeutend besser als das Altmannsche Osmiumgemisch erwies, obwohl sie eine geringfügige Schrumpfung der Zellen veranlaßt, die aber für die Untersuchung nicht von bedeutendem Nachteil ist. So werde ich im folgenden die mikroskopischen Befunde der Pankreaspräparate beschreiben, welche mittels Metzners oder Altmanns Gemisch fixiert und nach Altmann gefärbt sind.

---

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharm., Schmiedeberg-Festschrift 1908, S. 119. Ebenda Bd. 64, S. 427, 1911.

2) Abderhaldens Handb. der biochemischen Arbeitsmethoden Bd. 8, 1914.

Versuch 1 (Protokoll Nr. 1)[1].

Ein junges Kätzchen von 1750 g Gewicht bekam 170 mg Atropin. sulfur. Merck in 12 Tagen, einzelne Injektionsdosis 5—20 mg. Eine profuse Speichelsekretion wurde vom 6. Tage ab bemerkt. Ein Speichelversuch wurde (22 Stunden nach der letzten Atropininjektion von 20 mg) angestellt unter leichter Äther-Alkohol-Chloroformnarkose.

Befunde des Pankreas.

Verkleinerung der Alveolen ist deutlich zu sehen, der Gehalt der Zymogenkörper in den Zellen ist deutlich vermindert; die überwiegende Mehrzahl derselben enthalten fuchsinophile Körner nur in der apikalen Zone oder in der inneren Hälfte. In einigen Läppchen sind reichlich körnerhaltige Zellen und zwar vereinzelt zu sehen. Sehr viele, meist kleine, runde, ganz helle Vakuolen lassen sich in den basalen protoplasmatischen Zonen der größeren Zahl der Zellen erkennen. Nirgends sind basale Filamente zu konstatieren. Im Lumen der Ausführungsgänge sieht man reichliches, dunkel graugelb gefärbtes Sekret (Fig. 1).

Versuch 2 (Protokoll Nr. 7).

Ein älterer Kater von 3600 g Gewicht wurde 9 Tage lang mit 10 bis 20 mg Atropin. sulfur. Roche subkutan injiziert, die gesamte Menge betrug 122 mg. Schon am 3. Tage wird eine starke Speichelabsonderung und am 4. Tage eine noch heftigere Sekretion auf bloßes Anfassen hin beobachtet. Allgemeine Schwäche, rasche Abmagerung! Ein Speichelversuch wurde auch (etwa 25 Stunden nach der letzten Injektion von 10 mg Atropin) ausgeführt.

Befunde des Pankreas.

Keine Verkleinerung der Alveolen bzw. Zellen ist erkennbar, welche fast bis zur Basis mit größeren Zymogenkörnern gefüllt sind. Nur in einem Läppchen kann man sehr starke Verminderung derselben sehen. Der Kern ist hell, rund, hebt sich nicht sehr deutlich ab, Kernkörperchen sind auch schwer zu erkennen. Keine Vakuolen und keine Filamente sind nachzuweisen.

Versuch 3 (Protokoll Nr. 8).

Ein junges Kätzchen von 1650 g Gewicht erhielt 10 Tage lang jeden Tag 5 mg Atropin. sulfur. Roche, ausnahmsweise wurde die Dosis um 2 g erhöht. Totale Dosis 52 mg. Die Ernährungsstörungen waren stark. Vom 2. Injektionstage ab trat eine heftige Absonderung des Speichels auf bis zum Schlußexperiment (Speichelversuch) (etwa 23 Stunden nach der Injektion von 5 mg Atropin).

---

1) Die ausführlichen Protokolle vom Versuch bzw. Speichelversuch sowie Untersuchungsmethode des reflektorischen Speichelflusses habe ich im Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 83, Heft 1/2, 1918 gegeben.

Befunde des Pankreas.

Die Zellen sind ziemlich stark geschrumpft, enthalten meistens sehr spärliche Zymogenkörner, d. h. nur ein Drittel oder nur die apikale Zone der Zellen sind von denselben eingenommen. Die Größe der Granula ist im allgemeinen sehr gering. In den verhältnismäßig breiten basalen protoplasmatischen Teilen sieht man ab und zu kleine Vakuolen. Der Kern tritt sehr deutlich hervor, das Kernkörperchen auch deutlich sichtbar. Die Ausführungsgänge sind mit reichlichem Sekret gefüllt.

Versuch 4 (Protokoll Nr. 4).

Ein junges Kätzchen von 1600 g Gewicht bekam während 19 Tagen 375 mg Atropin. sulfur. Merck subkutan, von 5 bis zu 40 mg pro Dosis steigend. Eine deutliche Speichelsekretion auf Knebelreizung war schon am 4. Tage zu sehen, spätere profuse Absonderung trat stets zutage. Speichelversuch wurde 23 Stunden nach der letzten Injektion von 30 mg Atropin ausgeführt.

Befunde des Pankreas.

Die Verminderung der Zymogenkörner der Zellen ist bei diesem Tierchen sehr auffallend, dieselben finden sich nur in der apikalen schmalen Zone. Man findet reichlich mit Körnern beladene Zellen nur nach längerem Suchen. Dementsprechend ist der basale protoplasmatische Teil vergrößert, welcher kleine Vakuolen ziemlich zahlreich enthält. Basilarfilamente sind nirgends zu finden. Der Kern färbt sich graugelb, zeigt keinen Nukleolus. Die nicht stark erweiterten Lumina der Gänge enthalten reichliches Sekret.

Versuch 5 (Protokoll Nr. 3).

Ein junges Kätzchen von 1580 g Gewicht wurde 39 Tage lang mit Atropin. sulfur. Merck behandelt, die einmalige Dosis 5—125 mg, die gesamte injizierte Menge = 2015 mg. Es wurde ungemein heftiger Speichelfluß im Laufe der Behandlung konstatiert, welcher bis zum Schlußexperiment (Speichelversuch) dauerte. Ernährungsstörung war auch sehr stark. Das Schlußexperiment wurde 46 Stunden nach der letzten Injektion vorgenommen.

Befunde des Pankreas.

Eine ziemlich starke Reduktion der Zymogenkörner ist in der überwiegenden Zahl der Zellen zu sehen; man findet die Körner nur in der kleinen apikalen Zone. Andererseits sind doch hier und da Zellen zu sehen, welche reichlich Körner enthalten. Zahlreiche kleine Vakuolen sind sichtbar.

Versuch 6 (Protokoll Nr. 2).

Eine 1900 g schwere Katze bekam 15 Tage lang Atropin. sulfur. Merck, im ganzen 285 mg, dann nach einer Pause von 34 Tagen wieder 7460 mg Atropin. sulfur. Roche in 112 Tagen. In der letzten Versuchsreihe zeigte das Tier eine sehr starke Speichelabsonderung schon vom 2. Tage der ersten Atropininjektion ab. Nach dem 79. Tage der Behandlung wurde eine 5tägige Pause gemacht, dann wurde mit der Einspritzung von

kleineren Dosen Atropin wieder begonnen, wieder mit allmählicher Steigerung. Tagesdosis 5—160 mg. In diesem Zeitraum trat die profuse Salivation nur nach einem injektionsfreien Tage auf, und zwar ausnahmsweise, noch so profus, wie sie in früherer Zeit (bis zum 79. Injektionstage) fast täglich gesehen wurde. Das Schlußexperiment (Speichelversuch) wurde über 48 Stunden nach der letzten Injektion von 100 mg Atropin vorgenommen.

Befunde des Pankreas.

In der überwiegenden Zahl der Zellen sind die Zymogenkörner reduziert, sie sind sehr fein, meist gleichmäßig groß, finden sich nur in dem inneren Drittel oder Viertel der Zellen. In dem basalen Protoplasma sieht man reichlich feine, etwas schwach gefärbte Fädchen, welche aus Körnern zusammengesetzt zu sein scheinen. In vielen Zellen sind kleine Vakuolen im basalen Teile ziemlich reichlich vorhanden (Fig. 2), der Kern ist graugelb gefärbt, zeigt keine Kernkörperchen.

Versuch 7 (Protokoll Nr. XIV, S. 16).

Eine trächtige Katze erhielt 704 mg Atropin. sulfur. Merck in 14 Tagen, einzelne Dosis 3—50 mg steigend, Tagesdosis 7—120 mg. Deutliche, aber nicht profuse Speichelsekretion von 6. Injektionstage ab bemerkt, starke Abmagerung.

Befunde des Pankreas.

Die Zymogenkörner füllen drei Viertel bis vier Fünftel der Zellen, sie sind meist gleichmäßig groß und größer als die der Kontrolldrüse. Vakuolen sind nicht zu sehen. Der Kern zeigt nicht deutliche Kernkörperchen, liegt nahe an der Membrana propria.

Versuch 8 (Protokoll Nr. XV, S. 1).

Eine ältere Katze von über 3000 g Gewicht bekam 1140 mg Atropin. sulfur. Merck in 26 Tagen, einmalige Dosis 5—40 mg, Tagesdosis 10 bis 120 mg. Das Tier hat im Laufe der Behandlung 5 Junge geworfen. Profuse Speichelsekretion ohne jegliche Reizung wurde sehr häufig beobachtet, welche bis zum letzten Versuchstage sich zeigte. Körpergewicht am letzten Tage 2270 g. Experiment wurde ungefähr 24 Stunden nach der letzten Injektion von 40 mg Atropin ausgeführt.

Befunde des Pankreas.

Die Abnahme der Zymogenkörner in den Zellen ist nicht so auffallend, wie man bei Versuch Nr. 6 und anderen sieht. Die feinen Körner füllen die Zellen in zweidrittel oder halber Ausdehnung. Man trifft auch solche Zellen häufig, welche ganz körnerfrei sind. Außerdem ist die Anordnung der Granula eigentümlich; sie finden sich mehr gleichmäßig zerstreut, nicht in den Massen wie sie gewöhnlich bei Kontrolltieren an der apikalen Zone angehäuft erscheinen. Der Kern ist großblasig, zeigt ein oder zwei größere Kernkörperchen.

Versuch 9 (Protokoll Nr. 6).

Einem sehr jungen Kätzchen von 1150 g Gewicht wurden zuerst 137 mg Atropin. sulfur. Merck in 10 Tagen, dann nach 35 tägiger Pause wieder 1419 mg Atropin. sulfur. Roche in 49 Tagen injiziert. In der ersten Versuchsreihe bemerkte man keinen deutlichen paradoxen Speichelfluß, aber er trat auf am 10. Tage nach der ersten Injektion der zweiten Reihe; später war stets sehr starke Sekretion vorhanden. Sechs Stunden nach Probemahlzeit (bestehend aus $1/2$ Pfd. Fleisch, $1/4$ Pfd. gekochtem Reis, 1 l Milch), davon das Kätzchen einen nicht großen Teil aß und trank, wurde das Schlußexperiment ausgeführt, ein Stückchen vom Pankreas wurde etwa 8 Stunden nach Probemahlzeit fixiert. Bei der faradischen Reizung des Vagus am Halse wurde eine deutliche Zunahme des Pankreassaftes in einer in die Papilla duodeni eingeführten Kanüle beobachet.

Befunde des Pankreas.

In gut fixierten Partien der mit M. $1/2$ + gtt IV fixierten und nach Altmann gefärbten Präparate ist erkennbar, daß die Zellen im allgemeinen sehr spärliche Zymogenkörner in ihren apikalen Teilen aufweisen, nur ab und zu werden solche Zellen gefunden, welche etwa bis zur inneren Hälfte des Zelleibes die Granula enthalten. In manchen Zellen finden sich gar keine Körner. Basilarfilamente und Vakuolen nicht zu finden. Der Kern groß, hell, mit auffallend deutlichem Nukleolus versehen.

Fassen wir die oben angeführten Ergebnisse zusammen, so ergibt sich daraus, daß mehr oder minder starke Abnahme der Zymogenkörner der Pankreaszellen bei sieben (Versuch 1, 3—6, sowie 8 und 9) von neun mit Atropin längere Zeit injizierten Katzen beobachtet wurde. Von diesen sieben Tieren hatten sechs vor dem Schlußexperiment stets über 20 Stunden gefastet und nur Wasser zum Trinken erhalten. Dennnoch zeigten die Bauchspeicheldrüsen eine starke Verminderung der Zymogenkörner. In einem Falle (Versuch 9) wurde dem Tiere eine Probemahlzeit (gemischte Kost) gegeben und bei der Sektion der Magen mit reichlichem Inhalt sowie das Duodenum mit Chymus gefüllt gesehen. Man kann wohl daraus schließen, daß das Pankreas auf der Höhe der Funktion stand. Von den übrigen sechs Fällen weicht die Veränderung des Pankreas eines Tieres (Versuch 8) von den anderen fünf ab. Während bei diesen fünf Tieren die Zymogenkörner in der apikalen Zonne angehäuft erscheinen, sind sie bei Versuch 8 mehr gleichmäßig im Zelleib vorhanden, obwohl ihre Zahl stark vermindert ist im Vergleich mit der des Kontrolltieres.

Bei zwei anderen Katzen (Versuch 2 und 7), welche auch keine kleineren Mengen Atropin bekamen, als diejenigen, welche starke Ver-

minderung der Granula der Pankreaszellen aufweisen, fand man keine solche Verminderung der Körner in den Zellen; das Bild des Pankreas entspricht eher völliger Ruhe desselben. In körnerfreien protoplasmatischen Teilen der Zellen lassen sich meist sehr kleine Vakuolen erkennen (Versuch 1, 3—6), ihre Zahl und Größe variiert sowohl beim einzelnen Tiere als auch in verschiedenen Zellen ziemlich stark, im allgemeinen sind sie klein, manchmal ziemlich groß, enthalten keinen Inhalt. Man kann dieselbe oft vereinzelt, aber hänfig gruppenweise finden.

Nur in einem Falle (Versuch 6), welcher am längsten atropinisiert wurde, konnte ich feine, schwach rot gefärbte Fädchen im basalen protoplasmatischen Teile der Zellen finden, welche aber aus feinen Körnchen zusammengesetzt zu sein scheinen. Sie sind meist kurz, verlaufen nach verschiedenen Richtungen. Ihrem Aussehen nach sind sie mit den Elementarfäden von Altmann[1]) identisch, welche nach ihm im ruhenden Pankreas (Maus) im Zelleib vorhanden und als Vorläufer der reifen Sekretionskörner angesehen werden. Scaffidi[2]) beobachtete auch fuchsinophile Fädchen mit Galeottis Färbung im Hundepankreas und deutete sie ebenso wie Altmann.

Wir können die histologischen Veränderungen des Pankreas unserer atropinisierten Katzen — zwei Katzen ausgenommen — wohl mit denjenigen vergleichen wie sie sich an tätigen Drüsen finden, welche man durch verschiedene Reize (Fütterung des Tieres, Pilokarpininjektion oder Reizung der Sekretionsnerven) erhält.

In seiner grundlegenden Arbeit wies R. Heidenhain[3]) nach, daß im ersten Stadium der Verdauung (6—10 Stunden) die körnige Innenzone sich bis zum völligen Schwinden verkleinert, während die homogen färbbare Außenzone an Breite gewinnt, daß diese stark reduzierte Innenzone im zweiten Verdauungsstadium (10—20 Stunden) sich wieder fast über die ganze Zelle erstreckt, während die Außenzone nur einen schmalen Saum bildet.

Kühne und Lea[4]) studierten die Veränderungen des Pankreas am lebenden Kaninchen und konstatierten, daß mit der Tätigkeit die Körnchen der Innenzone allmählich verschwinden und die im äußeren Teile der Zelle sich findenden Körner nach dem Lumen zu vorrücken. Weiterhin wurden die Veränderungen der Pankreaszellen während der Verdauung oder nach der Pilokarpininjektion von vielen Autoren

1) Die Elementarorganismen. Leipzig 1894. Taf. XXX, Fig. 2.
2) Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abt. 1907.
3) Hermanns Handb. d. Phys. des Menschen Bd. 5, 1. Teil, S. 200 ff.
4) Untersuch. aus dem phys. Institut Heidelberg Bd. 12.

untersucht. (Altmann[1]), E. Müller[2]), Mouret[3]), Ver Eecke[4]), Laguesse[5])). Abgesehen von einzelnen Verschiedenheiten stimmen die Meinungen der Autoren darin überein, daß die Bernardschen Körner durch die Tätigkeit der Drüsen sich vermindern. Daß bei der Pilokarpininjektion Vakuolen in den Pankreaszellen auftreten, wie an den anderen Drüsen, z. B. Speicheldrüsen, ist schon bekannt (Altmann[6]), Mouret[3]), und andere). Babkin, Rubaschkin und Sawitsch[7]) fanden bei der Reizung der Vagi und auch auf Eingabe von Seifenlösung außer der Verminderung der Zymogenkörner viele, verschieden färbbare Gebilde und Vakuolen in den protoplasmatischen Teilen der Pankreaszellen und deuteten dies dahin, daß sie durch die intrazelluläre Verarbeitung der Granula gebildet werden. Sie schreiben »... wobei diese letztere auf zwei Arten vor sich geht: entweder ist jedes Körnchen einzeln einer Veränderung, allem Anscheine nach der Auflösung unterworfen, oder große Körnchengruppen verwandeln sich mit dem zwischen ihnen liegenden Protoplasma in Sekrettropfen von verschiedener Größe, welche nach einer Reihe von Veränderungen augenscheinlich in ihrer chemischen Konstitution als Sekret aus der Zelle ausgeschieden werden«. (a. a. O. 79, Fig. 4, 5 und 7, Taf. V; Fig. 21, Taf. VII.)

Auf die Frage der Beziehungen der Nebenkerne zur Tätigkeit des Pankreas, welche von den Autoren verschieden gedeutet werden[8]), kann ich hier nicht eingehen, denn in meinen Präparaten habe ich solche Gebilde nie angetroffen.

Nach allem Gesagten möchte ich die Veränderungen des Pankreas infolge chronischer Atropinvergiftung als einem tätigen Zustand der Drüse entsprechende betrachten, gleichwie wir ihn an Speicheldrüsen gefunden haben. Welcher Mechanismus dieser Veränderung zugrunde liegt, ist sehr schwer zu erklären. Ob die Pankreassekretion im Laufe der chronischen Atropininjektion gesteigert wird, wie bei der Speichelsekretion, können wir nicht wissen, denn ich habe keinen dazu be-

1) a. a. O.

2) Zeitschr. f. wissensch. Zoologie Bd. 64, Taf. XXII, Fig. 22.

3) Comptes rendues t. 46, S. 733, 1894. Journ. de l'anat. et de la phys. Année 31, S. 211—236, 1895.

4) Arch. de histol. t. 13, S. 61, 1895.

5) Journ. de l'anat. et de la phys. 1894.

6) a. a. O. Taf. XXIV und XXV.

7) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 74, S. 68, 1909.

8) Über die Nebenkerne des Pankreas hat Oppel (Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere, Jena 1900, S. 753) Literatur ausführlich angegeben.

1.



2.



3.



Dr. Arima
ad nat. delin. et pinx.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig

stimmten Versuch angestellt. Wir wissen auch, daß die Vorgänge bei der Sekretion des Pankreas nicht so einfach sind wie bei der Speichelsekretion (Pawlow[1]) Babkin[2])). Andererseits ist erwiesen, daß die Atropinwirkung auf die Pankreassekretion sehr mannigfaltig ist. Somit ist hier eine klare Erklärung für die histologischen Veränderungen der chronisch atropinisierten Katzen nicht möglich, ich vermute nur, daß die sekretionserregenden Reize von dem durch Atropin leicht erregbar gewordenen Vaguszentrum der Medulla oblongata durch die Sekretionsnerven (Vagus und Sympathikus) in das Pankreas geleitet werden und reichliche Sekretion desselben anregen, in ähnlicher Weise wie ich dies bei den Speicheldrüsen dargelegt habe.

Erklärung der Abbildungen.

Die Figuren wurden vom Verfasser selbst gezeichnet. Vergrößerung durch Zeiß, Homog. Imm. 2 mm, Apert. 1,30, Komp. Okul. 6. Färbung: Altmannsche Fuchsin-Pikrinsäuretinktion.

Fig. 1. Pankreas der Katze Nr. 1, welche 170 mg Atropin. sulfur. in 12 Tagen bekam. M_2C-Fixation. Verkleinerung des Alveolus sehr deutlich; Grenze einzelner Zellen nicht deutlich sichtbar; Zymogenkörnergehalt der Zellen stark reduziert.

Fig. 2. Pankreas der Katze Nr. 2, die 7745 mg Atropin. sulfur. in 127 Tagen erhielt (erste und zweite Injektionsreihe zusammengerechnet). M_2C-Fixation. Zymogenkörner der Zellen nur in apikalen Zonen sichtbar; in protoplasmatischen Basalzonen reichliche fuchsinophile Fädchen und Vakuolen zu sehen; Kern sehr deutlich.

Fig. 3. Pankreas der normalen Katze. Fixation mit Altmannschem Osmiumgemisch. Zymogenkörner erfüllen meist bis zu zwei Drittel den Zelleib.

1) Nagels Handbuch der Physiol. der Menschen Bd. 2, S. 728, 1907.

2) Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen 1914.

IV.

Aus dem chemischen Laboratorium des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.

Neue Beiträge zur Kenntnis des Reststickstoffs der Blutflüssigkeit, der Kritik einschlägiger Methoden, der Beurteilung und Anwendung in Klinik und Pathologie.

I. Mitteilung.

Über den gesamten Nichteiweißstickstoff unter physiologischen Verhältnissen und nach seinen Schwankungen in Beziehung zum Lebensalter.

Von

Joh. Feigl.

Eine von maßgebenden, ja führenden Stellen mehrfach diskutierte, mit vergleichsweise reichlichem Material (in Hinsicht auf die bezüglichen Statistiken) gestützte oder widerlegte, durch verschiedene, sorgfältig abgestimmte Methoden und Auswahlgesichtspunkte geprüfte Frage ist die nach den Schwellen und dem Gesamtdurchschnitte des Nichtproteinstickstoffs (Rest-N) der Blutflüssigkeit in Beziehung zum Lebensalter. Unerledigte Aufgaben dieser Art sind untrennbar von methodologischen und statistischen Ergebnissen breiteren Ausmaßes.

Die Entwicklungsgeschichte unserer Vorstellungen vom Wesen des sogenannten Reststickstoffs kann uns hier nicht eingehend beschäftigen. Es genügt festzustellen, daß er aus zwei nach Ursprung und Natur verschiedenen Quellen hervorging und in die Diskussion wissenschaftlich-theoretischer wie praktisch-klinischer Gesichtspunkte hineinwuchs. In einer für den heutigen Stand unserer Vorstellungen von der Zusammensetzung der Blutflüssigkeit relativ weit zurückliegender Periode biochemisch-beschreibender Untersuchungen beschäftigte man sich mit der Frage nach dem Vorkommen einzelner stick-

stoffhaltiger Stoffe krystalloiden Charakters, darunter vornehmlich des Harnstoffes; die Tatsache seiner Anwesenheit im Blute wurde festgestellt. Viel später trat das Ammoniak in den Kreis der Aufgaben. Dann folgte die Periode der Purinforschung, in der sich praktische Gesichtspunkte weit in den Vordergrund schoben; handelte es sich doch darum, die Anwesenheit oder das Fehlen von Harnsäure im Blute darzutun, um auf diesem Wege diagnostisch der arthritischen Urikämie näherzutreten. Die Frage nach dem Vorkommen der Aminosäuren ist in jüngster Zeit der Erschließung zugänglich geworden. Allerjüngsten Datums sind die gleichfalls noch im vollen Flusse befindlichen Forschungen über Kreatinin und Kreatin, nachdem frühere Zeiten mehr oder minder vergebliche Bemühungen auch um die beschreibende Erkennung dieser Krystalloide des Blutes gesehen hatten. Alle diese Stoffe — der Hauptsache nach — haben das gemeinsame Kennzeichen nichteiweißartigen, überwiegend krystalloiden (vgl. indes Harnsäureerscheinungen) Charakters. Sie stellen den Nichteiweißstickstoff des Blutes dar und werden, vom Standpunkte der Stickstoffverteilung innerhalb des Blutes bzw. Plasmas, unter der Bezeichnung des Reststickstoffs zusammengefaßt. Besondere Bedeutung nahm in einer bestimmten Problemen zugetanen Periode der chemischen Blutforschung eine Fraktion von Stoffen ein, die die Eigenschaften beginnender Destruktion hoher Eiweißmoleküle anzeigen, deren Kolloid- und Fällungsreaktionen dabei eingebüßt hatten und besonderen Lösungsverhältnissen unterworfen sein mußten. Es handelt sich um die intermediären Eiweißspaltprodukte der summarischen Bezeichnung von Albumosen. Über deren Erscheinen im Blute auf der Höhe des Verdauungsvorganges sowie deren Vorkommen überhaupt ist jahrelang energische Arbeit von verschiedenen Forschern an der Hand differenter Methoden geleistet worden, ohne daß bis heute durchaus Übereinstimmung erzielt worden wäre. Klinisch-praktische oder diagnostisch-prognostische Berichte von bleibendem Werte hat diese Periode der (physiologischen) Rest-N-Forschung kaum darzubringen vermocht. Der Fraktion der Albumosen, die sicher häufig genug als Kunstprodukte in den Versuchsergebnissen auftraten, und über die Erörterungen auf Grund vermeintlichen Werts häufig stattgefunden haben, stehen nahe weitere Eiweißabkömmlinge genähert umschriebener, mit hoher Wahrscheinlichkeit spezieller Strukturverhältnisse, die heute als Proteinsäuren bezeichnet werden. Auch diese Stoffe sind häufig Gegenstand weitausschweifender Spekulation gewesen. Mehr als einmal hat, wie wir später zeigen wollen, das Rest-N-Gebiet schwere Trübungen durch methodisch anfechtbare Experi-

mentaluntersuchungen und auf sie gebaute, fälschliche, qualitative und quantitative Vorstellungen erduldet. Trotzdem handelt es sich hier um definierbare, aus der Harnchemie nach gangbaren, wennschon einem übereinkommenden Urteil kaum zulänglichen Isolierungsmethoden, einigermaßen bekannte Stoffe. Ihre Anwesenheit im Blute muß vermutlich unter bestimmten, vorwiegend pathologischen Verhältnissen vorausgesetzt worden, wennschon nicht klar zu sehen ist, wenigstens unter der bisherigen Entwicklung und nach dem heutigen Stande, wie sie sich zu den Methoden der summarischen Isolierung des Rest-N oder zu mehr oder minder spezialisierten Einzeltrennungsverfahren stellen. Die zweite Quelle führte aus dem Gebiete der angewandten, pathologischen Chemie geradewegs in die Praxis der Diagnose und Prognose. Führende Kliniker, denen es an der Fortbildung methodisch-analytischer Hilfsmittel lag, fanden, daß bei Verlegung des Nierenfilters im Blute unter dem Bilde der Urämie mit ihren charakteristischen, auf Anstau harnfähiger Stoffe deutenden, äußeren Symptomen die stickstoffhaltigen Krystalloide — in Gesamtheit, aber zielbewußt gesucht unter dem Begriffe des Haupt-N-Trägers, des Harnstoffes — als angereichert nachgewiesen werden konnten. Wennschon die Erkenntnismittel relativ grober Natur waren, und die notwendigen, absoluten Grundlagen der Methodik wie die relativen der Normalzusammensetzung des Blutes noch arg im Dunkel lagen, das erst eine ungleich spätere, experimentell analytisch und physiologisch chemisch geführte Periode zu lichten vermochte, so gelangen doch ganz außerordentliche Schätzungen und Befunde. Ihre Bedeutung eilte den systematischen Fortschritten der Laboratoriumsarbeit weit voraus. Diese fand wesentliche Anregungen primär im Gebiete der klinischen Praxis vor, und so ist es sicher nicht zuviel gesagt, wenn behauptet wird, die klinische Betätigung des Rest-N-Begriffes habe sich durch die Hand des Biochemikers und Methodologen ihre Grundlagen selbst geschaffen, indem sie deren unmittelbare, praktische Bedeutung über jeden Zweifel erhob, und sie im rechten Lichte erscheinen ließ.

Die Entwicklung hat gezeigt, daß Fragen so delikater und verwickelter Natur, wie das Gebiet der Stickstoffverteilung, speziell die als Rest-N gekennzeichnete Fraktion krystalloider Stoffe, sie in sich bergen, über namhafte Schwierigkeiten hinweg durch immense, methodologische und methodenkritische Einzelarbeit der Durchprüfung zugänglich gemacht werden. Auf wenigen Abschnitten der Biochemie und Pathochemie des Blutes hat der Kreis analytischer Forscher solche Summen von beschreibender und experimenteller Arbeit ge-

leistet, wie auf dem der Rest-N-Wissenschaft. Den langen Weg der Methodik und Methodologie unseres Gebietes wollen wir an dieser Stelle weder mit historischem, noch mit kritischem Blicke aus theoretischen und praktischen Gesichtspunkten heraus verfolgen. Dem Kliniker wie dem in Literaturarbeit vertieften Pathochemiker, die gezwungen sind, Ergebnisse verschiedener Erkenntnismittel und Verfahren aus getrennten Zeitperioden gegeneinander abzugleichen und unter parallelen Gesichtspunkten zu verwerten, müssen bindende Schlüsse und methodenkritische Betrachtungen am Herzen liegen, weshalb wir auf diese Aufgaben zurückkommen, die ganz der Beurteilung und den Anwendungsverhältnissen gewidmet sein müssen.

An dieser Stelle haben wir in wenigen Seiten kritisch die Endergebnisse der methodisch-analytischen Periode unserer Rest-N-Forschung zusammenzufassen. Jene hat auf verschiedenen Wegen schließlich in jüngster Zeit gesicherte Grundlagen geschaffen.

J. Bang hat in einer kritischen Besprechung der Gesamtleistungen von Biochemikern und Klinikern auf diesem Gebiete, die er einem eigenen, methodischen System vorausschickte, das Urteil geprägt, daß aus der ganzen älteren Literatur nur Verfahren und Werte des Amerikaners O. Folin als stichhaltig und der Objektivität nahe zu gelten hätten. Um letztere drehen sich viele Erwägungen. Daß eine und dieselbe Methodik der Isolierung des Rest-N bei nicht zu differenten Verhältnissen vergleichbare Befunde zu vermitteln vermag, haben längere, praktische Anwendungen zeigen können. Daß aber diese Grade und Abstufungen, die ja in der Relation erkennbar und verwertbar werden, nach Normalien und pathologischen Ausschlägen die Wirklichkeit der vorgebildeten Stoffe objektiv, zunächst als Summe darstellen sollen, ist eine andere Frage, die nicht alle, ja nach obigem Urteile die wenigsten Techniken, zu leisten vermochten. Warum mußte nun auch die mittelbare Betätigung der Begriffe dieses Gebietes in Klinik und Pathologie, nicht nur die exakt arbeitende Fragestellung in der deskriptiven Biochemie diesen Weg zur Objektivierung der Zahlenwerte des Gebietes gehen? Die Antwort kann ganz im Sinne des Praktikers so formuliert werden, daß es zwar der älteren Richtung gelingen konnte, relativ große Ausschläge aufzuzeigen und nutzbar zu machen, daß aber hinter den groben Abweichungen eine Unzahl feinerer (nicht zum Selbstzwecke überfeinerter) Umstimmungen der Aufklärung harrte, die gerade der Diagnose und Prognose dienlich werden mußten. Diese entstammen, um große Richtungen zu weisen, den in älteren Arbeiten kaum unter dem Gesichtspunkte des Rest-N diskutierten Fragen mehr oder

minder großer Störungen im Gebiete der Leberfunktion, im intermediären Stoffwechsel überhaupt, im Muskelsystem, bei Hyperthermien, Infektionen, Neuropathien usw. und vor allem solchen im Bereiche der pathologischen Physiologie (Karenz, Inanition, einseitiger Ernährung, Arbeitsanspruch usw.). In die letztere hinein verweisen wir die heute zunächst zu behandelnde Frage nach dem Spiegel des gesamten Nichteiweißstickstoffes im Blute des Menschen während des Alters.

Wie schon angedeutet, ist dieses Problem erstmalig von O. Folin aufgerollt worden. Der Autor hat in längeren Arbeiten auf Grund einer eigenen Methodik, die weiten Kreisen von Untersuchern als solche zur direkten Anwendung wie als Gegenstand methodenkritischer Prüfungen diente, zunächst versucht, den normalen Reststickstoff (die Summe der obengenannten Krystalloide als N berechnet) des Menschen zu definieren.

Anfänglich stellte er an 16 Personen von 20—45 Jahren einen Rest-N von 22,0—26,0 mg für 100 ccm Vollblut fest (1913). Jedem Kenner der Literatur und ihres Zahlenmaterials müssen die schematische Einheitlichkeit bzw. die engen Variationsgrenzen auffallen. Daraus definierte Folin die obere Grenze der Norm zu rund 30 mg Rest-N für 100 ccm Vollblut. Nun setzte er später die Untersuchungen auf gleicher Basis fort und gelangte auch zu Zahlen, die diese Grenze überschritten. Vier gesunde Männer, deren Rest-N detailliert, worauf wir zurückkommen müssen, bestimmt wurde, gaben einmal sogar 37,0, einmal 34,0, 32,0; einmal 24,0 mg. Wenn man nun auch einschränkend von einer direkten Diskussion der Grenzzahl absieht, so zeigt doch diese Fortsetzung der Arbeiten von Folin und Mitarbeitern, daß schematisierende Auffassungen nicht zu weit getrieben werden dürfen. Man hat den Begriff der allgemeinen, oberen Grenze aus breiteren Statistiken unter Verrechnung der Befunde auf bestimmte Staffeln zu schaffen und zu verwerten. Dabei erkennt man die (prozentischen) Grade der Treffergebnisse in den soviel umstrittenen Grenzabschnitten. Auch J. Bang ist in seinen neuen Untersuchungen nicht diesen Weg gegangen, wie er selbst andeutet, aus Mangel an gleichartigem Material, das der Gliederung in diesem Sinne nicht zuzüglich ist. Im Rest-N-Gebiete ist Feigl bisher der erste (und einzige) gewesen, der für die verheißungsvoll eingeleitete (Folin, Myers), bald abwegiger Verworrenheit in den Grenzbegriffen und mittelbaren, diagnostischen Schlüssen (Rosenberg u. a.) verfallenden Spezialfrage der Kreatininämie normaler und nierengesunder, sowie erkrankter Menschen diesen Weg der sicheren Aufklärung beschritt. Anläufe ähnlicher Art finden sich in einer Arbeit von Folin anläßlich der erstmaligen Ausprobung der Harnsäurekolorimetrie. Die vorgenannten Zahlen von Folin gerieten später in das Getriebe methodologischer Kritiken, deren Erfolg nach Bang, Greenwald u. a. (s. später) sowie für pathologische Blutarten nach Feigl und Luce, für bestimmte Detailfragen

nach Benedict, ferner nach Bock u. a. darin beruhte, zu zeigen, daß die Isolierungsmethodik ganz bedenkliche Schwächen haben könne, die sich zwar gegenseitig (in durchschnittlichen Blutarten) aufheben, aber trotzdem von objektiver Bildwiedergabe abweichen. Verwunderlich bleibt, daß von anderer Seite, sowohl in Amerika, wie in Deutschland (Strauß), die Technik für praktische Zwecke nicht gänzlich aufgegeben wird, obwohl einfachere, schnellere, sicherere und besser belegte Methoden der gleichen Anwendbarkeit vorliegen und geprüft sind. Die Fehler der Rest-N-Isolierung ruhen in der Frage der völligen Abscheidung der fällbaren (kolloiden) Stoffe, zu denen auch, wie Greenwald andeutete und Feigl belegte, der Lipoid-N in praktisch nicht gleichgültigen Beträgen gehörte. Es kann Eiweiß der Fällung entgehen und den von Bang diskutierten erschreckenden Fehler von 100% verursachen. Diese Möglichkeit haftet in gewissem Ausmaße fast allen, sicher den älteren Methoden an. Es kann aber auch für sich wie im Gegenspiel zur ersten Beeinflussung der Rest-N eine teilweise Einbuße erleiden, was in jüngerer Zeit von Feigl, Feigl und Luce, Bock, Greenwald dargetan worden ist, wobei erstere interessant zusammengesetzte Blutarten von bestimmtem Charakter vergleichend prüften.

Es genügt nicht nur, das muß der Pathochemiker wie der Kliniker mit größtem Nachdruck aussprechen, für eine Methode einen relativ engen Kreis idealer Blutverhältnisse, sei es der Norm, sei es Reichtum an Ur+N in Nephritiden, vorauszusetzen und diese im übrigen zur Resignation zu bringen. Feigl und Luce für Rest-N, sowie früher die anderen Untersucher des Blutzuckergebietes taten dar, daß eine Methode an und für sich auf Extreme treffen kann, in denen sie weniger leistungsfähig — vom theoretischen Standpunkte bei exakter Beschreibung — ausfällt. Aber eine Analyse der Praxis darf solchen Möglichkeiten im allgemeinen nicht unterworfen sein. Dies wird klar werden, wenn wir uns vorhalten, daß die urämischen Rest-N-Werte der nächsten Anwendung entsprechen; doch kann hier der chronisch-nephritische (typische) Rest-N mit viel »Nichtharnstoff« ganz gewaltig ins Gewicht fallen.

Nun gelangte J. Bang zu folgenden Ergebnissen, unter denen eine mittelbare Konsequenz, die auch von J. Feigl bei der Kreatininfrage betont, hier wie dort segensreich war, daß eine Überspannung schematisierender Erwartungen durchbrochen wurde. Wir müssen wiederum das typische, regelmäßige, häufige, vorherrschende Verhalten trennen von den auch der Norm nicht vorenthaltenen, atypischen, seltenen Grenzfällen.

Der Mittelwert ist mit 25,0 mg Rest-N für 100 ccm Vollblut angegeben. Die durchschnittlichen Ausschläge nach oben und nach unten sind 5,0 mg, so daß darüber herausgehende Verhältnisse, d. h. Werte über

30,0 mg oder unter 20,0 mg zu den Seltenheiten gehören. Die Zahlen von Bang erstrecken sich, soweit Personen über 20 und unter 50 Jahren in Betracht kommen, auf 24 Fälle, die nicht einheitlich sind. Jedenfalls macht der Autor keine weiteren klinischen Angaben und teilt auch keine allgemeinen, klinisch-chemischen Ergebnisse mit, aus denen wenigstens in Einzelheiten das »Normalverhalten« hervorgehen könnte. Diese Forderung, soweit angängig, zu erfüllen, hat Feigl seinen Statistiken über das Kreatinin und Kreatin des Blutes wie über den säurelöslichen Phosphor des Serums entsprechende, zum Teil weit ausholende Mitangaben hinzugefügt.

Zunächst soll nun also, frei von jeder Methodenkritik, auf dem Fuße des Verfahrens von Bang zusammengefaßt über die Verteilung von Rest-N-Befunden an erwachsenen, gesunden Männern berichtet werden. Wir erachten diese Tabelle mit dem größeren Material als notwendige Grundlage zu der eigentlichen Frage unserer heutigen Arbeit.

Nach Folin (1913) soll der Gehalt des Blutes an Rest-N von dem Alter der Personen abhängig sein, indem in höheren Lebensjahren eine Steigerung sich dartun läßt.

Tatsächlich weisen seine wenigen Zahlen auf derartige Verhältnisse hin. Es wird indes gewagt sein, diese Statistik anzuerkennen. So ging denn auch Bang (1915) auf diese praktisch ungemein interessante und klinisch wichtige Frage ein. Er formuliert seine Auffassung so, daß diese Annahme recht plausibel wäre wegen der eintretenden Arteriosklerose mit gewißen Änderungen der Nierenfunktion.

Er prüft sein Zahlenmaterial — drei Personen von 69, 75, 82 Jahren, vier weitere von 60—68 Jahren (Versuchsnummern 40, 41, 42 bzw. 36—39, Tabelle I) mit Rest-N-Werten von 23,0, 25,0, 29,0 mg bzw. 24,0, 23,0, 39,0, 36,0 mg — in dieser Hinsicht und schließt aus den erstgenannten Fällen, daß hier im Gegensatz zu Kindern — z. B. einjähriges Kind (Nr. 3, Tabelle I mit 36,0 mg Rest-N) — auch niedere Befunde vorkommen können.

Seine Schlußfolgerung ist nun die, daß die Annahme von O. Folin durch seine Zahlen keine Stütze gefunden habe. Indes endet er »es sei denkbar, daß größere Untersuchungsreihen bei Kindern andere, besser mit Folin übereinstimmende Ergebnisse liefern könnten«. »Solche seien bisher nicht ausgeführt worden.« Bangs Material kann aus klinischen Gründen kaum als einheitlich gelten.

Es haben also zwei führende Biochemiker die Wichtigkeit eingesehen, welche dem Problem des Rest-N-Verhaltens in bezug auf das Alter innewohnt. Endgültige Urteile bzw. Grundlagen zur besseren Prüfung der Verhältnisse liegen bisher nicht vor. Diese Frage soll durch unsere Untersuchungen, soweit an-

gängig, der Klärung nähergebracht worden. Auch auf diese Absicht wirkten nicht nur die deskriptiven Tendenzen des Biochemikers ein, sondern vorwiegend klinische bzw. praktische Voraussetzungen, insofern als der Bewertung der Rest-N-Resultate in unserer Zeit große Aufmerksamkeit entgegengebracht wird. Ein anderer Antrieb resultierte aus den Ergebnissen, die die länger fortgeführten Untersuchungen und breiten Materialien des Verfassers über das Vorkommen von Kreatinin im Blute zeitigten. Indem zur genauen Kenntnis der Verhältnisse auf die Originalien verwiesen wird, sei erwähnt — wie die Tabelle lehrt — daß erhebliche Unterschiede in den Graden der Kreatininämie Erwachsener im Vergleich zu Heranwachsenden gefunden wurden. Bei ersteren — nur Gesunde — lagen 26 % der Treffer über 1,5 mg Kreatinin für 100 ccm Vollblut, bei ersteren — Gruppe B, bis 15 Jahre — 3,3 %, Gruppe A, bis 10 Jahre — 0,0 % —. Inzwischen kommen nun weitere Befunde an älteren Individuen bis ins hohe Greisenalter hinzu. Es soll nicht von der Hand gewiesen werden, daß hier zum Teil wenigstens, die Besonderheiten des Kreatin-Kreatininstoffwechsels interferierend auftreten können. Aber von der Warte des Rest-N-Verhaltens bei verschiedenen Altersstufen kann man an diesen und den mitgenannten Untersuchungen an Greisen, deren Kreatininzahlen weiter heraufgerückt scheinen, nicht vorbeigehen. Verfasser gelangte bei der Diskussion der Verhältnisse zu der Meinung, daß der Gesamt-Rest-N vielleicht nicht unbedingt die beste, wennschon die nächsterreichbare Basis für diese Untersuchung sei. Wenn wirklich seine Retention auf Grund von herabgestimmter Nierenfunktion, vielleicht in Gestalt einer allgemeinen oder temporären Nierenermüdung, vorläge, so würde das weitere Eindringen, nicht auf die komplexe Größe (Gesamt-Rest-N) weisen, sondern spezialistischer vorgehen und die eigentlichen Schlackenstoffe — Ur+, Kreatinin, Purin — ins Auge fassen müssen. Diese Umdeutung der Grundlagen für die fraglichen Verhältnisse hat Feigl a. a. O. geprüft. Die genauere Beschäftigung darf sich nicht verhehlen, daß weitere Schwierigkeiten in der eventuellen Steigerung der Purinwerte, desgleichen (nur vermuteten, wohl aber gelegentlich denkbaren) Anreicherung von Aminosäuren durch Leberstörung die Versuche durchkreuzen könnten. Ob solche Einflüsse eingreifen könnten, müßte gleichfalls die Zusammenfassung lehren. Allen diesen Verhältnissen konnte vorwiegend die genauere klinische und urologische bzw. hämotologische Prüfung die Spitze abbrechen, ferner die Kritik des Körperzustandes, der Ernährung,

des Wasserhaushaltes und die Fixierung der Entnahmefristen. Hierin folgten wir früheren Gepflogenheiten. Zur praktischen Durchführung der Frage schicken wir beschreibende Erörterungen voran, die sich auf die Gliederung des Rest-N-Gesamtbildes in seine Hauptfunktionen beziehen.

Im Rest-N (Gesamtbegriff) macht der Ur+N gut die Hälfte aus. Die Befunde von Hohlweg und Meyer, von O. Folin und Denis, von J. Bang, von jüngeren Untersuchern, darunter des Verfassers, belegen die fraglichen Verhältnisse an einem größeren Material, auf dessen analytische Durcharbeitung vom Standpunkte der Methodologie hier nicht eingegangen werden kann, wenn auch hervorgehoben werden muß, daß Ur+ relativ günstige Isolierungsverhältnisse (für sich wie an ihm reichen Gesamt-Rest-N) vorfindet. Schwierigkeiten bei extremem Vorkommen an Nicht-Ur+N haben Feigl und Luce bei Leberatrophie beschrieben. Folins Zahlen (wohl nur Mittelwerte in kurzen Statistiken) liegen für die Norm zwischen 12,0 und 15,0 mg Ur+N für 100 ccm Blut. Auch auf diesem Gebiete brachte J. Bang (1915, 1916) wichtige Materialien bei, die angetan sind, über Durchschnitte, Grenzen und Extreme bestimmtere (aber auch statistisch noch beengte) Vorstellungen zu schaffen. Seine Mittelwerte liegen zwischen 10,0 und 15,0 mg; in breiteren Kreisen (Tabelle 1) beziffert er 15,0 mg als Mittelwert und findet Extreme zu 6,0 und 20,0 mg. Die höchsten Zahlen 18,0—20,0 mg findet er unter 42 Fällen 6 mal »so selten, daß man pathologische Verhältnisse vermuten könnte«. Wie gesagt, fehlt seinem relativ großen (vom Standpunkte älterer Arbeiten) Material sowohl die Einheitlichkeit, wie der beurteilende Leser die klinischen (eventuell funktionellen) und analytischen Angaben (über Harn und Blut) zum Teil vermißt. Trotzdem sind diese Zahlen die weitaus beste heutige Grundlage. »20,0 mg können noch unter physiologischen Verhältnissen gefunden werden.« »Beinahe die Hälfte der Werte (18 von 39 Fällen) zeigten Abweichungen von nicht über 2,0 mg vom Mittelwerte nach unten wie nach oben.«

Der Nicht-Ur+N des Gesamt-Rest-N enthält echte Aminosäuren im weitesten Begriffsinhalte, dazu Purin, das bisher fast nur unter dem Standpunkte der Harnsäure diskutiert wurde, wennschon hier Schwierigkeiten der Bindungsform (Bang, Schiller und Wiener, Benedict) bestehen und das Verhältnis Ur− zu Gesamtpurin für größere Mengen beschrieben wurde, was Feigl und Luce für pathologische Blutarten verwandten. Nach Folin und Denis, Steinitz, Benedict u. a. darf man auf Grund der Phosphorwolframsäure-Kolorimetrie in durchgebildeter Form bei wahlloser Ernährung im nüchternen Zustande an 5,0 mg für 100 ccm als Extrem ansehen, während der große Durchschnitt um 2,4 mg (Feigl) liegen dürfte (0,8 mg N). Es folgt Kreatinin, über das Feigl sehr reichliche, Folin und Denis, Myers, Fine und Lough u. a.

Angaben gemacht haben. Der große Durchschnitt ist 1,5 mg Kreatinin für 100 ccm Blut (rund 0,6 mg N). Kreatin, das in seinen Mengen bestrittener dasteht, wird mit rund 6,0 mg einzusetzen sein (rund 2,0 mg N). Die zusammengefaßten N-Werte dieser Stoffe betragen im Mittel danach rund 4,0 mg für 100 ccm Blut-Extrem oder 3,0 mg und 5,0 mg in Abrundung. Die Differenz zwischen diesem N und dem N der Ur^{+}-Fraktion (die noch NH_3-N zugeordnet enthält, worüber Folin, Bang, Henriques und Christiansen berichten) wird als echter, (berechneter) Amino-N angesehen (Formulierung nach Feigl und Luce). Amerikanische Autoren führen die Differenz als nicht definiert (Myers, Folin u. a.).

Die schematische Anordnung dieser Strukturverhältnisse stammt von J. Bang. Ihr wohnt ein großer praktischer Wert inne. Bang nennt den Ur^{+}- und NH_3-N die Fraktion des $Ur^{+}N$ schlechthin, den Rest — nicht aufgelöst — Amino-N. Damit ist eine grundsätzliche Gliederung geschaffen, die auch für unsere vorliegende Frage stark beansprucht werden darf. Der nicht selbstständig bestimmte, sondern indirekt berechnete Amino-N ist eine Differenz des Gesamt-Rest-N und $Ur^{+}N$. Der hier gegebene Mittelwert liegt um rund 12,0 mg N mit relativ seltenen Abweichungen. Die Extreme nach J. Bang sind 3,0 mg und 22,0 mg. Formuliert man Amino-N zu $Ur^{+}N$, so stehen diese rund im Verhältnisse 1 : 1, das im wirklichen Mittel 1 : 1,2 beträgt, nach Bang in 15 von 39 Fällen. Die äußersten Extreme der Proportion sind 3,7 : 1 und 1 : 6, sie werden selten erreicht, ihre Kenntnis dient zur genauenen Umschreibung alles dessen, was in der Norm tatsächlich vorkommen kann und warnt vor übertriebener, schematisierender Spekulation. Es kann ein niedriger Rest-N hohen $Ur^{+}N$ einerseits, hohen Amino-N andererseits bei niedrigen Reziproken zeigen. Ein hoher Rest-N kann nicht einseitig auf hohen $Ur^{+}N$ oder hohen Amino-N gedeutet werden. Aus dem Rest-N der Norm kann nicht auf $Ur^{+}N$, noch auf Amino-N geschlossen worden. Wir fügen nachdrücklich hinzu, daß im Gesamtverhalten ein Zwischenspiel des $Ur^{-}N$, Kreatin-Kreatinin-N bestimmend für die Größenbemessung des Amino-N vor sich gegangen sein kann. Daß der berechnete und der direkt bestimmte Amino-N nicht zusammenfallen, zeigen auch Untersuchungen von van Slyke, Zunz, Feigl u. a.

Die Pathochemie dieser Gliederungen haben in neuerer und neuester Zeit Folin, Myers, Bang, Morel und Moriquand, Feigl sowie Feigl und Luce von allgemeineren und speziellen Gesichtspunkten aus bearbeitet und beschrieben. Sie kann uns hier unter Umständen vom Standpunkte der Inanition u. a. von Bedeutung werden. Schließlich darf an dieser Stelle betont werden, daß von der Norm in mehr oder minder charakteristischen Verhältnissen abweichende Befunde für Einzelfraktionen der Individuen des Rest-N-Gebietes vorkommen, während die übrigen (auch zum Gesamt-Rest-N

zusammengeschlossen) direkt normal oder mäßig abgeändert erscheinen können. Hier treten dann besondere Anforderungen an den Methodologen und Analytiker heran. Außerdem ist nicht zu vergessen, daß die Befunde des Nichteiweißstickstoffs gewisse Einwirkungen auf die Durchführbarkeit anderer blutchemischer Verfahren haben und sich in der Gestaltung ihrer Werte ausprägen können (Blutzucker, »Restreduktion«), daß außerdem das Umgekehrte der Fall sein kann und bei Störungen im intermediären Zuckerabbau, von seiten der Azetonkörper Tatsache wird. Spezialistische, nur teilweise geklärte oder angedeutete Probleme führen die Chromogene (Homogentisinsäure, Tryptophanabbau, Indikan u. a.) gegen die Methoden der N-Körper und des Zuckers herauf.

An der Hand obiger Grundlagen und Vergleichsmomente haben wir die Anordnung und Beurteilung unseres Materiales, das nach Ausweis unserer Statistik insgesamt 750 Fälle bzw. Einzelbeobachtungen umfaßt, durchgeführt.

Über die Herkunft und Beschaffenheit unseres Beobachtungsstoffes wäre hier zunächst das Folgende zu sagen und auf spätere eingehende Ergänzung im voraus hinzuweisen. Die vorliegende Mitteilung beschränkt sich einstweilen auf die Angabe und Diskussion von Zahlwerten für den gesamten Nichteiweißstickstoff im Vollblute, da dessen Verhältnisse nicht nur im kritischen Anschlusse an die bisherigen, eigenen und fremden Erörterungen im Vordergrunde stehen (was auch von den nächsten Gesichtspunkten der Praxis bisher Gültigkeit hat), sondern auch die eng zusammengetragene Spezialisierung der Rest-N-Strukturen die klare Durchsicht des Tatsachenmateriales zu trüben die Möglichkeit einschließen dürfte. Vor allem kam es darauf an, der so wichtigen und schwierigen Frage, der unsere erste Mitteilung einführend dienen soll, zwar an Hand tunlichst großer Beobachtungsreihen in statistischer Gliederung, aber in enger Aufmachung und mit dem Ziel der Schematisierung von Einzelangaben und Allgemeinergebnissen entgegenzutreten. Verfasser hat in mehreren Arbeiten die Resultate von Reihenuntersuchungen spezieller Ausschnitte des Rest-N-Gebietes bewertet — unter besonderen Gesichtspunkten — die Fragestellungen nach dem Rest-N-Verhalten bei extremer und mäßiger Marschleistung, nach der Möglichkeit dynamischer Prüfung durch Belastungen an vorübergehend und derzeit Nierengeschädigten im Vergleich zu Gesunden, nach dem Kreatinin- und Kreatinanteil des Rest-N in der summarischen Amino-N-Fraktion, usw. In dieser Statistik über den Gesamt-Rest-N kehren Fälle einzelner derartiger Arbeiten (in den Analysen nach vorliegender

Aufgabe) wieder. Einen Stamm der Materials bilden Vertreter des Sportes, des Turnens, der Leichtathletik, der Gehübungen, des Friedensmanschaftsstandes von Heer (und Marine), ferner Soldaten des ersten und zweiten Kriegsjahres. Unter den meisten Gruppen stehen auch Leute, die nach geringen Erkrankungen, deren Charakter nicht mit Rest-N-Umstimmungen in Beziehung zu bringen ist, fortlaufend untersucht, als normal angesehen wurden. Man kann über die Sammlung des Materials verschiedener Ansicht sein. Unseres Erachtens ist es in der Kriegszeit sehr viel schwieriger, einigermaßen, wo nicht gut durchuntersuchte Männer mittleren Lebensalters zu den Beobachtungen zu gewinnen, als in Friedenszeiten. Doch auch in diesen, die uns Gelegenheit zur Einbeziehung gesunder, kräftiger Sportsleute mittlerer Jahre auf der Höhe guten Allgemeinzustandes boten, kehrt die Möglichkeit wieder, sogenannte Gesunde zu treffen, denen gewisse, in kurzer, klinischer Untersuchung nicht auffindbare Störungen anhaften, die mit der Gelegenheit zu Wandlungen im Rest-N-Gebiete verknüpft sind (bzw. in dieser Hinsicht wenigstens verdächtig sein können). Diesen »Gesunden« gegenüber, die nur nach klinischer Untersuchung durch gute Beobachter einbezogen wurden, und bei denen eine ziemlich breite, urologische sowie auch hämatologische Prüfung betätigt worden war, können Fälle des Krankenhauses gegenübertreten. Leichtkranke mit gewissen Störungen, die in längerer Frist der klinischen Beobachtung bei genau bekannten Diätverhältnissen und bei Mangel an Sprüngen in der Ernährung und Körperbewegung auch mehrfach nach den Rest-N-Verhältnissen beforscht wurden, geben unseres Erachtens ein nicht zu unterschätzendes Material ab. Seit von verschiedenen Seiten — u. a. von Feigl und Knack nach häufigen Erfahrungen an Nierenrekonvaleszentren — gezeigt worden ist, daß bei sorgfältiger, funktioneller und klinisch-chemischer sowie physikalischer Prüfung unvermittelt Diskontinuitäten in dem Spiegel des Rest-N bei Nüchternheit auftreten können auch da, wo konstante Ernährung und Körperbewegung gesichert sind, beansprucht diese Frage höheres Interesse. Sie drängt, da die N-Funktion der Niere nur diesem Erkenntnismittel unterliegt, zu weiter ausgreifender Prüfung. Eine solche kann nur dynamischer Art sein, sich auf gewisse als Norm gesetzte Belastungen gründen und deren N-Bewegung im Blute — als Indikator für die Retention oder Elimination — reihenmäßig in kurzer Frist, nachher zur Kurve gestaltet, verfolgen. Auch für beide letzten Gesichtspunkte besitzen wir Normalmaterial an Allgemeingesunden wie Leichtkranken und Nierengesunden. Diese Ausscheidungskurve bei Überlastung haben wir in einigen (30) Fällen studiert und auch spe-

zialisierter für die Ur+N-Struktur, worauf wir zurückkommen werden, nach ihren Gestalten in Menge und Zeit beschrieben. Weiteres, zahlreicheres Material aus der klinischen Praxis sowie an Gesunden steht uns zur Verfügung. Diese Erfahrungen haben wir rückwirken lassen auf unsere jetzige Statistik über die Normalien des Gesamt-Rest-N in Beziehung zum Lebensalter. Während es namentlich unter den jetzigen Verhältnissen (bis 1916) keine Schwierigkeiten machte, Individuen unter den genannten Forderungen für den Mittelbereich der Lebensjahre bei Männern zusammenzuscharen (z. B. von 20—40 und selbst bis 50 Jahren), so beginnt die eigentliche Schwierigkeit in den höheren Altersstufen. Auch für die Stufe bis 60 Jahren brachten wir mit wohlwollender und werktätiger Hilfe der nächstbeteiligten Instanzen innerhalb unserer Anstalt wie auch mit freundlicher Bereitwilligkeit und ständigem Eingehen anderer hiesiger Institute reichliches Material zusammen. Für die späteren Stufen spielt in der Klinik die Diagnose Altersschwäche eine Rolle. Sie umfaßt alle im Detail nicht beschreiblichen Erscheinungen die sich auf einseitige Störungen bestimmter Funktionen der Organe (Herz, Leber, Niere), nicht beziehen lassen. Sie fußt zum Teil auf der Arterioklerose in deren genereller und typischer Gestalt ohne distinkte Äußerungen in einzelnen Ausschnitten, die an Cholesterinämie, Glykämie usw. zu messen waren und für die die physikalisch-klinischen Befunde Aussagen machen. In dem großen Material unserer Anstalt erscheinen häufig Aufnahmen, denen die anfängliche Diagnose »Altersschwäche« auch nach vielwöchiger Behandlung und Untersuchung erhalten bleibt. Die Hereinsendung erfolgt auf Betreiben von Ärzten und Angehörigen, da die persönliche und alimentäre Wartung der Personen im Haushalt keine Möglichkeit vorfindet. Anfängliche Rückstände in der Ernährung gleichen sich schnell aus, so daß binnen kurzem bei planmäßiger und eindringlicher Gesamtuntersuchung ein stabiler Zustand sich einstellt, der eine genaue Kenntnis aller für unsere Frage beträchtlichen Tatsachen vermittelt, die zum Bilde der Altersschwäche zusammengefaßt werden. Dies relativ reichliche Material ist unseres Erachtens dem der Siechenhäuser und Altersheime vorzuziehen, weil an Ort und Stelle die nötigen Beobachtungen urologischer und hämatologischer Art gemacht werden können.

Wir legten Wert darauf, jegliche Sprünge in der Ernährung und den Lebensgewohnheiten auszuschließen. Material aus dem Altersheime »Werk und Armenhaus« ist zum geringen Teile eingeschlossen, nachdem es die Anstalten passierte und allgemein untersucht war. Viele Fälle kamen nach längerer hiesiger Pflege und Beobachtung

schließlich zur Sektion, deren Ergebnisse bestimmend für Auswahl und Beurteilung werden konnten. Auf die eingehendere Würdigung aller angezogenen Gesichtspunkte kommen wir zurück. Wir dürfen nur noch der folgenden Überlegung, die eindringlicher den Fragen des normalen Rest-N entgegentreten will, Raum verschaffen. Es ist nicht entschieden, vielleicht in dem Rahmen der bisherigen Grundlagen nicht entscheidbar, ob die Normalien des Rest-N (Gesamtdurchschnitt, Gliederung, Grenzen, Verhalten in kurzen Zeitfristen, bei Wechseln in der Ernährung, bei physischen Einflüssen, in der Tageskurve) bei Nüchternheit gleichen Umfang darbieten im Zustande des Ruhestoffwechsels (wie solcher von klinischen Behandlungsgesichtspunkten zumeist untrennbar ist) oder im Zustande mehr oder minder tätiger Lebensverhältnisse, unter denen der gesamte Arbeitsanspruch (Geharbeit usw.) wie auch Luftwechsel, Bad, Temperaturdifferenzen des Milieus, psychische Einwirkungen zu berücksichtigen sind. Möglich ist, daß alimentäre Wechsel und der gesamte Energie- und Stoffumsatz im Rest-N vorübergehend anderen Erscheinungen unterworfen sei. Das würde eine Frage physiologischen Charakters werden, die durch Untersuchungen an gleichen Personen vielleicht in Angriff zu nehmen ist. Vorderhand liegt sie bei den fließenden Grundlagen des Gebietes noch in weiterer Ferne, da ja der Gesamtumfang der einschlägigen Zahlen mit Rücksicht auf praktische Verhältnisse erst kennen gelehrt werden soll. Man wird in späteren Arbeiten um genauere Festsetzungen, vielleicht an Hand einer Belastungsprobe mit anschließender Reihenuntersuchung, dargestellt in einer Kurve, nicht herumkommen.

Die urologische Untersuchung umfaßt Menge und Dichte des Harns, seine Zusammensetzung unter den Fragen der physiologischen Glykosurie mit Einschluß spezialistischer Prüfung auf weitere Kohlehydrate (Glykuronsäure, Biosen, Polyosen usw.), der N-Verteilung (mit Rücksicht auf Kreatin und Amino-N nebst Ammoniak), der Salzausscheidung (P, Ca, Mg usw.), der Aziditätsverhältnisse, der Azetonkörper, der Farbstoffe und Chromogene, schließlich der Sedimente, die genau zu beobachten sind. Die hämatologische bzw. serologische Prüfung sieht auf Alkaleszenz, Zucker, Rest-N (und Struktur, darunter Kreatinin, Kreatin, Harnsäure), Spektroskopie des Serums (O_2Hb, Ht usw.), auf andere Farbstoffe, gelegentlich auf die Fette und Lipoide. Die physikalisch-klinische Prüfung ist bekannter Art. Belastungsproben und Ausscheidungsverhältnisse speziell für die Niere sind jüngst oft diskutiert worden. Durchgehende Anwendung aller Fragen wurde leider nicht ermöglicht, doch in den wichtigen Fälle prinzipiell angestrebt.

Nach diesen Gesichtspunkten ergab sich die Auswahl bzw. der Ausschluß bestreitbarer Fälle. Sie sind, wie erwähnt, heute nur hinsichtlich des Gesamt-Rest-N diskutiert. Wennschon später neue Wege methodischer Art betreten wurden, ist hier aus erörterten Vergleichsrücksichten ganz die Rest-N-Analyse nach J. Bang (in allen Teilen so weit wie denkbar präzisiert) zu Grunde gelegt. Dieselbe Statistik wird uns für die Aufgabe der Rest-N-Struktur unter den auseinandergesetzten Arbeitshypothesen als Unterlage dienen. Das Tabellenmaterial ist soweit wie möglich zusammengedrängt und schematisiert. Von einer eingehenden Begründung der gewählten Altersstufen sowie der abschnittsweisen Skala der Rest-N-Zahlen sehen wir nach vorgängigen Betrachtungen ab. Jedenfalls schien uns zunächst eine Auflösung der Stufe 30,0—35,0 mg Gesamt-Rest-N (für 100 ccm Vollblut) wünschenswert. Oberes Grenzjahr einschließlich und untere Grenzzahl (für Rest-N) einschließlich. Die Tabelle enthält das Gesamtmaterial. Die Befunde lassen sich wie folgt, beschreiben. Nennt man die Stufen B und C (20,0—25,0 mg Rest-N bzw. 25,0—30,0 mg Rest-N, den **Mittelbereich** (s. unten), so erfüllen diesen berechnet auf die Gesamtzahl der Beobachtungen für Altersklasse 1 (bis zum 2. Lebensjahre) 60%, für Altersklasse 2 (2.—5. Lebensjahr) 55%, für Altersklasse 3 (5.—10. Lebensjahr) 56%, für Altersklasse 4 (10.—15. Lebensjahr) 52%, für Altersklasse 5 (15.—20. Lebensjahr) 54%, für Altersklasse 6 (20.—30. Lebensjahr) 71%, für Altersklasse 7 (30.—40. Lebensjahr) 56%, für Altersklasse 8 (40.—50. Lebensjahr) 43%, für Altersklasse 9 (50.—60. Lebensjahr 37%, für Altersklasse 10 (60.—70. Lebensjahr) 30%, für Alterklasse 11 (70.—80. Lebensjahr) 21%, für Altersklasse 12 (80 Jahre und mehr) 19,7%. Bleiben wir im gleichen Schema, so ergiebt sich für

Stufe D (30,0—32,0 mg Rest-N) 15% bzw. 25%, 24%, 20%, 11%, 14,6%, 20%, 21%, 27%, 19%, 14%, 15%.

Stufe E enthält (32,0—35,0 mg Rest-N) 10% bzw. 10%, 12%, 12%, 5,6%, 5,6%, 7,3%, 13,0%, 13,0%, 17,0%, 17,0%, 28,0%.

Stufe F (35,0—40,10 mg Rest-N) enthält 10% (Altersklasse 1), 0%, 0% (Altersklasse 2 und 3), 4,0% bzw. 3,7%, 2,8%, 5,5%, 10,0%, 10,0%, 14,0%, 17,0%, 14,0%.

Stufe G (40,0 mg und mehr Rest-N, bis rund 50,0 mg) fehlend in den Altersklassen 1, 2, 3, 4, 5, 6, tritt auf bei 7 mit 1,8% folgend mit 2,6%, 7,0%, 11,0%, 19,0%, 17,0%.

Allen diesen Stufen gegenüber sei unsere Stufe A (unter 20,0 mg Rest-N, dieser Wert ausschließlich) entsprechend genannt: 10,0%, bzw. 10,0%, 8,0%, 12,0%, 3,7%, 4,2%, 7,3%, 7,1%, 6,0%, 7,0%, 6,6%, 8,3%.

Tabelle.

Über den Gesamtreststickstoff im Vollblute gesunder Männer (gesunde, ausgeruhte, nüchterne Individuen mit Einschluß Geheilter). Angabe der Befunde in Milligramm für 100 ccm Blut und in Prozenten, berechnet auf die Gesamtzahl der Untersuchten innerhalb der einzelnen Altersklassen (1, 2, 3 usw.). Gliederung der Rest-N-Werte in Stufen (A, B, C usw.).

Altersklasse	Altersstufen (obere Grenze einschließlich)	Anzahl der Fälle	A unter 20 mg Rest-N		B 20 bis 25 mg Rest-N		C 25 bis 30 mg Rest-N		D 30 bis 32 mg Rest-N		E 32 bis 35 mg Rest-N		F 35 bis 40 mg Rest-N		G 40 und mehr mg Rest-N	
			absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
1	bis 2 Jahre einschließlich	20	2	10,0	6	30,0	6	30,0	3	15,0	2	10,0	1	5,0	—	—
2	vom 2.—5. Jahr einschließlich	20	2	10,0	5	25,0	6	30,0	5	25,0	2	10,0	—	—	—	—
3	vom 5.—10. Jahr einschließlich	25	2	8,0	6	24,0	8	32,0	6	24,0	3	12,0	—	—	—	—
4	vom 10.—15. Jahr einschließlich	25	3	12,0	6	24,0	7	28,0	5	20,0	3	12,0	1	4,0	—	—
5	vom 15.—20. Jahr einschließlich	53	2	4,0	24	45,0	16	30,0	6	11,0	3	7,0	2	4,0	—	—
6	vom 20.—30. Jahr einschließlich	71	3	4,0	34	47,0	18	25,0	10	14,0	4	6,0	2	3,0	—	—
7	vom 30.—40. Jahr einschließlich	108	8	7,0	32	29,0	30	27,0	22	20,0	8	7,0	6	6,0	2	2,0
8	vom 40.—50. Jahr einschließlich	112	8	7,1	20	17,0	30	26,0	24	21,0	15	13,0	12	10,0	3	3,0
9	vom 50.—60. Jahr einschließlich	100	6	6,0	14	14,0	23	23,0	27	27,0	13	13,0	10	10,0	7	7,0
10	vom 60.—70. Jahr einschließlich	71	5	7,0	8	11,0	14	19,0	14	19,0	12	17,0	10	14,0	8	11,0
11	vom 70.—80. Jahr einschließlich	65	4	7,0	6	9,0	15	24,0	9	14,0	11	17,0	11	17,0	9	14,0
12	vom 80. Jahr und mehr	36	3	8,0	4	11,0	3	8,0	5	14,0	10	28,0	5	14,0	6	17,0

Anmerkungen. Aufstellung der Altersklassen mit oberer Grenze einschließlich, der Rest-N-Gruppen und Stufen mit oberer Grenze ausschließlich. Mittelbereich: 20,0—30,0 mg Rest-N für 100 ccm Blut.

Schreiten wir nunmehr zur Beurteilung der Statistik auf Grund des oben gewählten Schemas, das einen vorausgesetzten Mittelbereich annimmt, so ergibt sich zunächst für die Treffer unterhalb desselben, also unter 20,0 mg Rest-N eine leidliche Konstanz. Freilich wird man gewisse Einschränkungen für einzelne, den Grenzen angehörende Grundstufen der Rest-N-Reihen deutlich hervorheben müssen. Es ist die absolute Zahl der in den Altersklassen zur Verfügung stehenden Werte von Einzelfällen. Es ist nicht anzunehmen, daß für solche von 20—25 in ihrer Gruppenauflösung auf dieselbe objektive Beweiskraft Anspruch erhoben werden kann, wie für solche von 100 und mehr. Da diese Einschränkung gerade in den Minimalzahlen unterhalb des Fußpunktes des Mittelbereiches sichtbaren Einfluß ausübt, der zum Teil auch auf Natur des Materiales usw. zurückgeht, sei sie an dieser Stelle ausgesprochen. Sonach gewinnt die Statistik, wo weniger Gesamtzahlen und Einzeltreffer in den Rest-N-Gruppen vorliegen, eine geringere Bedeutung für die kritische Bewertung. Läßt man eine solche, was unseres Erachtens berechtigt erscheinen darf, gelten, so beginnt für die Stufe A mit der Altersklasse 5 ein Abschnitt, für den mit hoher Wahrscheinlichkeit behauptet werden kann, daß in ihm mit steigendem Alter ein Abstieg der prozentischen Treffer an niedrigst normalem Rest-N statthat. Jedenfalls sind niedrigst normale Befunde in den mittleren Altersklassen gesunder Männer von 20—30 Jahren relativ selten. Darüber hinaus und darunter (Ausnahme Jünglinge 15—20 Jahre!) findet sich breiteres Vorkommen, das vielleicht näher zu erörtern sein kann.

Was, ebenso gewertet, die Stufe F (Gesamt-Rest-N 35,0 bis 40,0 mg) mit ihren Zahlen nicht mehr eigentlich normaler Natur angeht, so ergibt sich das Folgende: von 20 Fällen der Altersklasse 1 10%, dann für 2, 3 fehlend, für 4 4% und ferner nacheinander 3,7% bzw. 2,8%, 5,5%, 10,0%, 10,0%, 14,0%, 17,0%, 14,0%. In dieser Reihe tritt unseres Erachtens deutlich die Tendenz zum Anstiege mit dem Alter zutage, indem die statistisch am besten ausgestatteten und verwerteten Altersklassen von 15—40 Jahren 2,8—5,5%, Durchschnitt 3,7% enthalten, hernach die Zahlen über 10 auf 17% steigen. In gleicher Betrachtung erscheint Rest-N über 40,0 mg für 100 ccm Vollblut erst in der Altersklasse 7 mit 1,8%, steigernd über 2,6% bzw. 7,0%, 11,0%, 14,0%, 17,0% in beträchtlichere Ausmaße.

An dieser Stelle, wo die statistische Bewertung an die hohen Rest-N-Werte herangeführt wird, glauben wir den individuellen Zahlen und Fällen gerecht werden zu müssen.

Für die Vorkommnisse von 1, 2, 2 Fällen der Stufe F, Klassen 4, 5, 6, wurde weder klinisch noch funktionell eine Ursache aufgeklärt; die Zahlen lagen zwischen 35,0 und 38,0 mg. Für die 6 und 12 Fälle der Stufe F, Klassen 7 und 8 gilt das gleiche. Hier sind 4- bzw. 8 mal Werte unter 38,0 mg vorhanden, der Rest verteilt sich auf 38,0, 39,0, unter 40,0 mg liegend. In den Klassen 9, 10, 11, 12 mit bezüglich 10, 10, 11, 5 Treffern der Stufe F wurden anatomisch sichergestellt 4, 6, 5, 4 Fälle, der Rest klinisch und funktionell charakterisiert. Werte von 35,0—39,0 mg (einschließlich) sind zumeist gleichmäßig verteilt. In der Stufe G gilt gleiches, indem beziehentlich 0, 1, 6, 6, 7, 6 Fälle durch Sektion (natürlich in meist viel späterer Zeit im Vergleich zur Untersuchung) sichergestellt werden konnten. Die Werte lagen unter 45,0 mg. Klasse 7 42,0, 43,0 mg; Klasse 8: 43,0, 44,0, 41,0 mg; Klasse 9 3 mal über 42,0 mg, 6 mal darunter; Klasse 10 ebenso 5- und 3 mal; Klasse 11 4- und 5 mal, Klasse 12 5- und 1 mal. Also Zahlen an und um 40,0—45,0 mg.

Wir stehen nicht an, soweit heute die Kritik zu treiben möglich ist, die Werte des leicht übernormalen Grenzbereichs in unseren Fällen als physiologisch bzw. (für das Alter) als pathologisch-physiologisch anzusprechen. Danach hätten wir schließend zu formulieren, daß bei Gesunden der gegebenen Charakteristik (ausgeruht, befriedigend ernährt, nüchtern, klinisch und funktionell bekannt, eventuell durch Reihenuntersuchung während eines Heilungsvorganges) Rest-N-Werte außerhalb der allgemeinen oberen Grenze anzutreffen sind, bzw. daß, falls einmal solche getroffen werden, sie nicht a priori abzulehnen, vielmehr (unter Interesse für die Systematik) kräftig gegenzuprüfen sind. Ihr tatsächliches Vorkommen in langen Reihen ist untergeordnet — man sehe 4% usw. für 50—100 Fälle —, ihre aktuellen Werte nicht beträchtlich über der Grenze. Die Abwägung des Zustandekommens und der beweisenden Bedeutung einzelner solcher Zahlen gehöhrt in die Methodologie, nicht hierhin, wo eine gut durchgearbeitete, in allen Teilen spezialistisch beherrschte Methode zugrunde gelegt wird. Erwähnt sei, daß von fast allen Zahlen Doppelwerte gemacht wurden, daß ferner die rohe Sammelstatistik durch scharfes Durchmustern an Hand der maßgebenden Gesichtspunkte kritisch gereinigt wurde. Immerhin wird auch diese noch der (späteren) Erweiterung bedürfen. (Rest-N und Ernährung usw., weitere Fälle, Reihenbeobachtung einzelner Personen.) Wir haben (Stufe G) in Klasse 7 und 8 bezüglich 2 und 3 Treffer über 40,0 mg Rest-N. Dann wurden 1 bzw. 2 durch Abwägung aller Faktoren mit »sichtlicher« Arterioklerose in Zusammenhang gesetzt (sonstige hämato-

logische, urologische, klinische und dynamische Prüfung ohne Besonderheiten). Danach bleibt also je ein Fall dieser Reihe nur als »physiologisch« zu begutachten. Danach können Zahlen wenig über 40 mg in rund 1% der Beobachtungen an Normalen vorkommen. In Klasse 9 hinterblieben zwei, in Klasse 19 und 11 je ein solcher Fall physiologischer Natur.

Wir haben oben gesehen, daß der angenommene »Mittelbereich«, der in mittleren Jahren rund die Hälfte der Treffer beträgt, mit steigendem Alter verarmt, d. h. es findet aus ihm heraus ein Abfließen der Treffer in andere Rest-N-Stufen statt. Da die Stufe D (30,0 bis 32,0 mg Rest-N) merkwürdigerweise leidlich konstant bleibt im Altersschema, da ferner mit den niedrigst normalen Werten wenig anzufangen ist, so muß die Abwanderung in höhere Grade statthaben. Stufe E (32,0—35,0 mg Rest-N) ist (s. obige Kritik der Zahlenverhältnisse!) in den statistisch reich besetzten Mittelgruppen (mit 5,6 bis 7,3% der Treffer) sicher weniger belegt, als in den früheren Altersklassen, die einen Anstieg zeigen. Dieser ist für Rest-N-Zahlen über 35,0 mg wie über 40,0 mg anschaulicher. Nimmt man nun alles, was über 35,0 mg für 100 ccm Blut liegt, zusammen (ohne Rücksicht auf weitere Abstufungen), so enthalten, mit der vierten Altersklasse beginnend, diese nacheinander 4,0% bzw. 3,7%, 2,8%, 7,3%, 12,6%, 17,0%, 25,0%, 37,0%, 31,0%, d. h., daß oberhalb 40 Jahren die leicht hochnormalen (im Schema) Werte des Grenzbereiches langsam an Bedeutung gewinnen, indem sie ein Achtel, Fünftel, Viertel, Drittel (abgerundet) der Gesamttreffer an sich ziehen. Diese Darlegung kann mit der höchsten Rest-N-Gruppe (Werte über 40,0 mg Rest-N) spezialistisch nachgeahmt werden und zeigt, daß diese allein von 60 Jahren an ein Zehntel, ein Sechstel in Anspruch zu nehmen vermag.

Aus diesen Befunden heraus wird folgendes verständlich. Einmal ist es durchaus unberechtigt, haarscharfe Grenzen im Rest-N-Gebiete mit schematischer Gleichmacherei zu erstreben oder zu benutzen. Man kann von einer allgemeinen oberen Grenze reden (die tatsächlich überwiegend eingehalten wird), muß jedoch einzelnen schemafremden Zahlen mit Verständnis gegenübertreten, ihre objektive wie (s. später) methodische Möglichkeit zugestehen und praktisch betätigen. Verfasser hat sich bemüht, als erster unter genannten Gesichtspunkten das Gebiet der normalen wie pathologischen Kreatininämie zu beforschen und statistisch darzulegen.

Aber außerhalb dieser Erörterung läßt sich nicht wegdisputieren, daß die Rest-N-Statistik lehren kann, auch ihre Werte seien im großen ganzen bei guten methodischen wie kasuistischen

Grundlagen ziemlich einheitlicher Natur. Dies beweisen die statistisch bestgearteten Reihen der mittleren Altersklassen; in diesen (vom 10.—40. Lebensjahre, also ein weiter Umfang!) liegen 84% bzw. 92%, 93%, 85% der Treffer zwischen 20,0 und 35,0 mg Rest-N für 100 ccm Blut. Noch bis zu 50 Jahren sind 80% hierin einbeschlossen, dann fällt es rapide bis rund 60%. Danach kann man sich also eine Vorstellung von den Treffern machen, denen eine längere Reihenuntersuchung entgegengeht. Klinische Analysen (bei Aufnahme, Verfolgung von Krankheitsbildern, Heilungsprozessen usw., alimentäre Um- und Herabstimmungen und dergleichen) fallen im Gesamtbilde ganz anders aus. Wie gesagt, gehören in die Kritik der Normalien manche, vielleicht zunächst zu spezialistisch anmutende Erwägungen, die auf Präzisierungen hinarbeiten wollen und zunächst an den N, Wasser-Salzstoffwechsel nach ihren Ausmaßen, ferner an Bewegung, Ruhe, psychische Einflüsse denken werden. So waren auch wir erstaunt, als aus der umfangreichen Sammlung diesbezüglicher Materialien (die sich auf 3 Jahre und auf zahllose Fälle aller Art erstrecken, dabei Experimentiermaterial an Gesunden einschließen) sich bei der Gruppierung und Sichtung die vorstehenden statistischen Bilder herausschälten. Daß diese einmal nur einen komplexen, daher vermutlich umständlichen Modus der Betrachtung enthalten und nicht allen eingehenderen Forderungen ohne weiteres Genüge tun, ist nach obiger Darstellung ersichtlich, in der Verfasser sich bemühte, den Standpunkt zu verlegen, durch Betrachtung von dem echten Schlackenstickstoff — also vorwiegend nach Mengen wie nach Bedeutung, dem Ur+ — aus. Daß sie ferner der Erweiterung bedarf durch ferneres Zahlenmaterial, ist angedeutet. Beide Fragen werden später behandelt werden, wobei auch der Reihenbeobachtung am gleichen Falle Raum zugebilligt werden soll.

Bisher hat die Diskussion sich nicht mit den niedrigst normalen Werten der Rest-N-Prüfung beschäftigt. In allen Untersuchungen und Erörterungen zu ihnen ist bisher nur ihre Berechtigung im Rahmen der Norm vorausgesetzt worden. Meines Erachtens liegen auch hierin noch Probleme, da sich manche Zeichen für Ursächlichkeiten und Verkettungen in Hinsicht auf Ernährung, Wasserbestand u. a. finden lassen. In obiger Aufstellung kann man unter Umständen beobachten, daß niedrige Rest-N-Zahlen (bis hinab zu 14,0 mg) auch da (hohes Alter) ihren Raum behalten, wo der Mittelbereich seine Treffer nach oben hin auflöst. Sie nehmen also an Bedeutung zu.

Lassen sich nun Vergleiche mit anderen Beobachtungsreihen früherer Untersucher anstellen? Darauf ist zu sagen,

daß es mißlich wäre, Folins Zahlen heranzuziehen. Seine Werte und die teils analytischen, teils beschreibenden Versuche weiterer Autoren hier in Gegenüberstellung zu bringen, würde unter Umständen nur Verwicklungen heraufführen. Hier setzt die dringende Notwendigkeit methodologischer, vergleichend-analytischer Arbeit ein, der wir uns mehrfach gewidmet haben, und die nach ihren Richtlinien den Gegenstand weiterer Mitteilungen bilden wird. Liegen erst einmal kritische Gegenwertungen vor, so wird auch die Statistik dabei Nutzen ziehen. Unsere Beobachtungen fußen ganz auf der Mikromethodik nach Bang, dessen moderne Arbeiten feste Grundlagen, sichere technische Verhältnisse und analytische Vorbedingungen geleistet haben, so daß sie der Angelpunkt neuer Vorstellungen im Rest-N-Gebiete geworden sind. Unsere Statistik ist demnach ein ausgedehnter, der Praxis zugewandter Weiterbau auf dem von ihm geschaffenen Fundamente. Aus seinen Fällen (14 zwischen 20 und 30 Jahren) ergibt sich ein Vergleich zu oben gebrachter Statistik gleicher Abschnitte, der befriedigend ist: 80% im »Mittelbereich«. Weitere Durchführung würde wegen der relativ wenigen an sich vergleichbaren Fälle Bangs — die ihrerseits in der Geschichte der Rest-N-Forschung eine Markstein bedeuten — nicht lohnend sein.

In der vorstehenden Mitteilung wurde an Hand von Erörterungen über den Stand der einschlägigen Kenntnisse auf der Basis einer genau ausgeprobten Methodik bei streng durchgeführten Vorbedingungen reichliches Material der Frage unterstellt, ob mit dem Ansteigen des Lebensalters Umstimmungen des physiologischen und pathologisch-physiologischen Spiegels des Gesamt-Rest-N nachweisbar sind. Es wurde in statistischer Durchführung erstmalig der unseres Erachtens zwingende Beweis für das tatsächliche Vorkommen von Steigerungen erbracht und das gesamte Beobachtungsmaterial eingehend für die Erörterung der normalen Verhältnisse unter Einschluß neuer, die klinische Praxis mitbedenkender Gesichtspunkte herangezogen. Methodologische Ergebnisse wie spezialistische Untersuchungen zur gleichen Frage bilden den Gegenstand weiterer Mitteilungen.

Literatur.

1. J. Bang, Über den Reststickstoff des Blutes, I—V. Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 72, S. 104 ff., speziell I. Teil, S. 110. — 2. Derselbe, Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile. Wiesbaden, Bergmann 1916, speziell S. 28 ff. — 3. Joh. Feigl, Über Kreatinin und Kreatin im Blute, I. Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 81, S. 14 ff. Über Kreatinin und Kreatin im Blute, II. Ebenda

1918, Bd. 83. — 4. Derselbe, Chemische Blutuntersuchungen an Gepäckmärschlern. II. Reststickstoff. Ebenda 1916, Bd. 76, S. 298. — 5. Derselbe, Über Gesamtreduktion usw. in Beziehung zum Reststickstoff. Ebenda 1916, Bd. 77, S. 189. — 6. Derselbe, Über Phosphate im Blutserum, I. Ebenda 1917, Bd. 81, speziell S. 384 ff. — 7. Joh. Feigl und H. Luce, Neue Untersuchungen über Leberatrophie. I. Reststickstoff. Ebenda 1917, Bd. 79, S. 174 und 191 (Festschrift für Johannes Orth). — 8. Joh. Feigl, Biochemische Untersuchungen über den Einfluß von Marschanstrengungen (speziell Reststickstoff). Ebenda 1918, Bd. 84. — 9. Derselbe, Zum Stande der chemischen Blutuntersuchung (speziell Reststickstoff), Vortrag. Hbg., Ärztl. Verein 1916, 2. Mai. Dtsche. med. Wochenschr. 1916, Nr. 40. — 10. Derselbe, Deskriptive Biochemie einer Ödemerkrankung. 1. Blutuntersuchung. Biochem. Zeitschr. 1918. — 11. Joh. Feigl und A. V. Knack, Beitrag zur Prüfung der Stickstoffunktion der Niere. Zentralbl. inn. Med. 1917, Bd. 38, Nr. 9. — 12. O. Folin, Journ. Biol. Chem. 1913, Bd. XVI, S. 33. — Alle übrigen Arbeiten sind in den vorstehenden erörtert und ausführlich zitiert.

V.

Aus dem chemischen Laboratorium des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.

Neue Beiträge zur Kenntnis des Reststickstoffs der Blutflüssigkeit, der Kritik einschlägiger Methoden, der Beurteilung und Anwendung in Klinik und Pathologie.

II. Mitteilung.

Über die Struktur des gesamten Nichteiweißstickstoffs, mit besonderer Rücksicht auf den Harnstoffanteil unter physiologischen Verhältnissen sowie in Beziehung zum Lebensalter.

Von

Joh. Feigl.

Anknüpfend an vorhergehende Mitteilung, die im wesentlichen der Frage nach den Schwankungen des gesamten Nichteiweißstickstoffs zu dienen bestimmt war, soll nunmehr über Untersuchungen berichtet werden, bei denen es sich darum handelt, den hauptsächlichen Schlackenanteil der komplexen Größe — den Harnstoff — unter den einführend erörterten Voraussetzungen zu bewerten[1]).

Die Entwicklung der methodischen und theoretischen Verhältnisse des Reststickstoffgebietes lehrt beim Rückblicke, daß von vornherein der Frage des Harnstoffgehalts der Blutflüssigkeit eine besondere Bedeutung von Biochemikern wie Klinikern und Pathologen beigelegt wurde. Daß der Rest-N bei seiner Aufteilung eine Struktur erkennen läßt, in der der Harnstoffanteil eine beträchtliche Rolle spielt, fanden bereits die ersten Forscher, die sich mit der Frage des normalen Vorkommens sowie der pathologischen Umstimmungen beschäftigten. Die Ausbildung unserer Kenntnisse schritt mit der

[1]) Einschlägige Literaturen sind aufgeführt in der I. Mitteilung.

Verfeinerung der Methoden voran; vor allem waren es methodologische und analytisch-technische Verbesserungen, die abschnittsweise zur Vervollkommnung bestimmter Bestrebungen führten. Man wird sagen dürfen, daß die Pathochemie des Reststickstoffes der Blutflüssigkeit große Anteile an der Förderung unserer Begriffe von der Gliederung des Rest-N hinsichtlich des Harnstoffs hatte. In gewissen Rückstand gerieten auch hier während längerer Jahre die Grundlagen für die Verhältnisse der Norm. Es soll an dieser Stelle nicht auf die Hauptetappen der Entwicklung vorliegender Frage eingegangen werden; Erörterungen dieser Art passen sich am besten einem methodologischen Rückblicke ein, der uns zunächst nicht in Anspruch nehmen kann. Die Ergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, daß im großen ganzen das Gebiet der Struktur des komplexen Rest-N einer gewissen Durchdringung unterworfen wurde. Die Beobachtungen amerikanischer Autoren, vor allen von O. Folin und V. C. Myers mit ihren Mitarbeitern, ferner die noch jüngeren Untersuchungen von J. Bang — ihre methodischen Grundlagen können zu weitgehender Anwendung und Ausdehnung der Kenntnisse über das Rest-N-Gebiet führen — lassen den Schluß zu, daß man dem einen Teile des Zieles im objektiven Sinne ziemlich gerecht werden kann — die Größe der Harnstofffraktion anzugeben. Man ist sonach in die Lage versetzt, auf verschiedenen, nicht gleichartigen Wegen, den Reststickstoff aufzulösen in Harnstoff und Nichtharnstoff.

Wenn schon der zweite Anteil an dieser Stelle nicht selbständige Aufgaben bieten soll, ist er mittelbar doch von hohem Interesse. Man trat seiner genaueren Charakterisierung durch die Inangriffnahme und Lösung ursprünglich isoliert gestellter Fragen entgegen. Der Purin-N, oder praktisch zunächst faßlicher, die Harnsäure des Blutes, fand Anlässe vor, methodologisch nachdrücklich bearbeitet zu werden. Von gewissen Schwierigkeiten abgesehen, darf man in diesem Punkte einigermaßen geklärte, quantitativ umschriebene Vorstellungen annehmen. Viel später erschien die Aufgabe, das Blutkreatinin zu isolieren, zu bestimmen und nach genauer gefaßten Werten statistisch zu belegen. Diese ist nach dem Vorgange von O. Folin, V. C. Myers und anderen Forschern in allerjüngster Zeit unter dem Eindrucke von Impulsen aus der praktischen Medizin wie der systematischen Methodenkritik zu gewisser Klärung gediehen. Feigl hat in mehrfachen Mitteilungen größere, normale, pathologisch-physiologische und pathologische Materialien über Kreatin und Kreatinin des Blutes zusammengetragen. Immerhin fehlt auch in

dieser Reihe nicht die Möglichkeit, daß gewisse Unstimmigkeiten unter den Befunden jüngerer, maßgebender Untersucher auf tatsächlichen, nicht lediglich analytischen Verhältnissen beruhen, und daß sie mittelbar zur endlichen Konsolidierung beitragen werden. Man kann indes sagen, daß die Werte für diese beiden Substanzen weit genug objektiv feststellbar sind, um im Rahmen der N-haltigen krystalloiden Komponenten des Blutes zur Aufklärung der einschlägigen Strukturverhältnisse benutzt zu werden.

Nach dem Vorgange von D. D. van Slyke haben zahlreiche Untersucher der Frage des eigentlichen N der echten Aminosäuren gedient. Methodische Abartungen des Stammverfahrens sowie weitere, selbständige Voraussetzungen zur Gewinnung von objektiven Werten weichen hier nicht unbeträchtlich voneinander ab. Man wird sagen dürfen, daß der Amino-N (in diesem Sinne verstanden) einstweilen gewisse, relativ größere Schwierigkeiten der Wiedergabe bietet. So findet man bei zahlreichen, amerikanischen Forschern, die der gedachten Aufgabe der Auflösung des komplexen Rest-N mit guten Erkenntnismitteln und breiten Analysen nachgehen, diese Fraktionen des N der echten Aminosäuren nicht mit aufgeführt. Aus gewissen neueren Arbeiten kann man trotz entgegengesetzter Urteile wieder der älteren, oft umstrittenen Auffassung von höher gegliederten Formen krystalloider Stoffe näherkommen, unter denen die Oxyproteinsäuren hervorragen. Eine jüngere Arbeit von A. C. Woods z. B., in der nebeneinander die selbständig bestimmbaren Fraktionen und Individuen des gesamten Nichtproteinstickstoffs aufgeführt werden, zeigt (bei Nephritikern) beträchtliche, endgültig unbestimmbare bzw. unbestimmte N-Anteile, über deren Unterschied sich nichts aussagen ließ. Es ist auch kaum, wie später zu besprechen sein wird, denkbar, daß die Mehrzahl der Methoden an sich zu solchen Lücken zu führen vermöge. Eine Ausnahme bildet unseres Erachtens der wahre Aminosäure-N in pathochemischen Formen.

Verhältnisse, wie die soeben kurz gestreiften, müssen es sein, die eine lückenlose Aufteilung des Rest-N in tatsächlich durchgeführten Reihen bisher verhinderten; daher erlangt der gegensätzliche Gedankengang einer schematischen Formulierung der Strukturen erhöhte, unmittelbar praktische Bedeutung. Wie gesagt, findet sich bei vielen Autoren, die sonst die Detailanalyse bevorzugen, das Bestreben, einen gewissen Anteil des gesamten Reststickstoffs nicht aufzulösen. Dieser Anteil wird zumeist von den Aminosäuren und den noch hypothetischen Stoffen — vor allem den Proteinsäuren — dargestellt. Man muß, was Verfasser für die

das Blut beherrschenden Voraussetzungen hervorhob, annehmen, daß der endgültige Rest des Nichtproteinstickstoffs eine Funktion des Charakters und der Reichweite (chemisch wie kolloidchemisch) der Enteiweißungsmethoden sei. So dachte J. Bang an die Möglichkeit des Ausschlusses der Proteinsäuren durch die Eisenhydroxydkolloidmethode von P. Rona und L. Michaelis. Daher sind dann auch die Nomenklaturen für die Restfraktion verschieden. O. Folin u. a. benennen den Rest nicht. A. C. Woods bezeichnet den gesamten Anteil als Residual-N. Gettler und Baker berichteten über normalphysiologische, sehr eingehende chemische Blutanalysen. Sie benutzen den Ausdruck für die Summe der Aminosäuren[1]) u. a. Wie aus Vorstehendem abzulesen ist, ist auch heute noch von einer restlosen Auflösung des Begriffes des Nichtproteinstickstoffes im Blute kaum die Rede. Versuche nach dieser Richtung können nicht, bzw. einstweilen kaum, auf analytischem Wege zu abschließenden Resultaten (selbst des prinzipiellen Schemas) gelangen. Hier müssen präparative Grundlagen mit anschließender Analyse den Weg weisen. Diese wiederum werden nach dem Vorgange von E. Abderhaltens großen Versuchen an Tierblut sich auf den Standpunkt zurückziehen müssen, daß in gewissem Grade mit der Möglichkeit sekundärer Bindungen unter den Individuen und Gruppen des Nichtproteinstickstoffs gerechnet werden kann. So wurde auf Kuppelungsprodukte zwischen Harnstoff und Monoaminosäuren hingewiesen, die ja auch auf anderen Wegen zum Teil (F. Lippich) darstellerisch und nach ihren reaktiven Eigenschaften beschrieben sind. Verfasser hat aus gewissen Verhältnissen über die verschiedene Extrahierbarkeit von Kreatinin und Kreatin bei Enteiweißung von Blut die Vorstellung nicht unbeachtet lassen dürfen, daß letzteres etwa sekundär zu Kolloiden Komplexen gebunden sein könnte. Die weniger rein chemische, als unter diesem Gesichtspunkte kolloidchemische Frage der Blutharnsäure trifft hart auf die Methoden der Isolierung auf, wie die Dialysierversuche, die Angaben über Löslichkeit usw. (Schade und Boden, Kohler, Gudzent, Schiller und Wiener, Baß, Benedict) zur Genüge erweisen. Man muß nach wie vor mit Möglichkeiten rechnen, daß die zum Rest-N summierten Stoffe unter gewissen Umständen nicht immer und durchaus präformierte Krystalloide sind (die Umwandlung in die Gestalt der Befunde kann verschiedene Wege gehen, wie die wenigen, etwa zu erweiternden Beispiele lehren), ferner ist nicht auszuschließen, daß die Unterbringung bei den begriff-

[1]) Zitiert bei J. Feigl (Über Kreatinin und Kreatin, I) 1917, a. a. O. (s. später).

lichen Typen der Rest-N-Struktur auf gewundenen Wegen unter sekundärer Veränderung erfolge. Wenn schon im großen diese Perspektiven auf der Basis unserer besten Methoden im allgemeinen kaum praktische Bedeutung zu haben brauchen und eine solche vielleicht tatsächlich selten haben, so müssen sie doch irgendwann dem Methodologen an sich aufstoßen, ferner in pathochemischen Verhältnissen zu Gewicht gedeihen können.

Auch ohne Einschaltung der Diskussion über die Existenz sekundärer Veränderungen an komplizierten Gebilden aus den Rest-N-Individuen findet ein Zusammenspiel der einzelnen Stoffe in den Wertausdrücken gewisser Methoden statt. Aus diesem, gleichfalls später zu erörternden Umstande wurden einzelne Fragen, so die der Kreatininämie, Kreatinämie u. a. etwas breiter diskutiert. Es bleibt, will man in praktischen Verhältnissen zu neuen Resultaten gelangen, bei der Unmöglichkeit der endgültigen Auflösung und der von J. Bang nach gewissen früheren, bedingt richtig orientierten Anläufen beschrittene Weg der schematischen Gliederung auf der Voraussetzung einer objektiv leistungsfähigen Methode der Enteiweißung und Isolierung nebst Bestimmung des Gesamt-Rest-N wie des Harnstoffs. Aus beiden Werten formuliert sich eine Differenz, die Bang als Aminosäure-N bezeichnet, und die, komplexer Natur, echte Aminosäuren, Kreatinin und Kreatin, Purin (u. a.), umfaßt, während das Ammoniak mit dem Harnstoff zusammengeht (Fraktion des Ur+N). Diese Gliederung entwarf Bang auf Grund seiner später methodologisch zu wertenden Analysenverfahren. Später wurde nun eine Erweiterung des Bangschen Strukturschemas von Joh. Feigl und H. Luce benutzt; sie ist nicht direkt mit den Voraussetzungen der Mikromethodik und der Verfahren nach Bang vereinbar, verlangt die Analyse von Kreatinin und Kreatin, Harnsäure und rechnet mit dem geläuterten Amino-N. Beide Schemata kranken an den hypothetischen, endgültig fraglichen N-Reststoffen.

Will man, wie es im Verfolg der angeschnittenen Frage nötig ist, über den Rest-N an sich, sowie über den in ihm steckenden Ur+N etwas aussagen, so gewinnt man nach dem Gesagten die Möglichkeit für den Ausdruck der schematischen Struktur. Über die Verhältnisse des normalphysiologischen (nüchtern, ausgeruht, befriedigender Ernährungszustand) Gehaltes von Blut an Harnstoff berichtet J. Bang das Folgende:

Er findet befriedigende Übereinstimmung mit den Mittelzahlen von O. Folin, was ihm um so bemerkenswerter erscheint, als beide einschlägige Methoden auf verschiedenen Grundsätzen sich aufbauen.

Dagegen ist die Variationsbreite der Zahlen Folins enger, als sie nach Bang angegeben wird. Wennschon es eine mißliche Sache ist, gegen oder für Ergebnisse Stellung zu nehmen, sollen hier doch, eben auf Grund der von Bang betonten, prinzipiellen Übereinstimmung die Zahlen genannt sein. Bei 16 Personen im Alter von 20—46 Jahren fand sich bei einem Gesamt-Rest-N von 22,0—26,0 mg ein Harnstoff-N von 11,0—13,0 mg für 100 ccm Blut. Aus einer späteren Arbeit von O. Folin und W. Denis entnehmen wir folgende Werte für vier Gesunde (mit verschiedener Ernährung an N) 11,0, 15,0, 16,0, 18,0 mg für 100 ccm Blut. Die näher eindringenden Fragen können erst in der Gegenwertung verschiedener Methoden auftauchen und erledigt werden. Es sei aber bereits hier darauf hingewiesen, daß die Methoden von Folin und Bang im großen ganzen für direkt oder genähert normale Verhältnisse zutreffen, daß sie aber in Schwierigkeiten getrieben werden können, wenn die Trennungsgrundlagen durch einseitiges Vorwalten bestimmter Stoffe verschoben werden. Dann müssen andere Verfahren aushelfen. So fanden Feigl und Luce bei akuter gelber Leberatrophie einmal auf Grund abnormer Vorbedingungen ein Plus an 50% auf seiten der Methode Folin, was mit Hilfe der schönen, von französischen Autoren aufgefundenen, mit vielem Eifer und sicherem Erfolge ausgestalteten Xanthydrolfällungsmethode aufgeklärt wurde. Die Verhältnisse der Norm umschreiben ganz angenähert die Relation zwischen Harnstoff und Kreatinin zu 30:1; d. h. (ohne spezialistische Erörterung der Gründe und ohne Aufführung normalphysiologischer Extreme) es ist der Gehalt an Kreatinin rund 3% dessen an Harnstoff. Diese Zahl kann zum höchsten auf 25% steigen, aber öfters 10% erreichen (Feigl und Luce, Leberatrophie 1917, 1918), und so wird die Interferenz des ersteren im Analysengange für letzteren verständlich. Dieselben pathochemischen Verhältnisse treiben fast einseitig den Amino-N in die Höhe und schaffen somit — weniger gefährliche — Einflüsse für die Trennung, wie sie der Methodik von Bang unterstellt ist. Wie dem auch sei, die endgültige Bestimmung des Harnstoffs bzw. der ihn tragenden Fraktion des Gesamt-Rest-N ist nicht von Bedenken frei, sobald die Interferenten absolut und relativ ansteigen. Die einschlägigen Erfahrungen sind gering, weisen aber auf den Wert der Xanthydrolmethode hin. Es entspräche den Tatsachen schlecht, wollte man nicht ausdrücklich zweier Faktoren gedenken, die hier den Schwierigkeiten entgegentreten. Einmal ist die Isolierung des Harnstoffs aus dem zu enteiweißenden Gemische eine relativ einfache und wenig gehemmte, auch da, wo er relativ stark vertreten ist. Ferner aber ist die Mehr-

zahl der praktischen Rest-N-Fälle eben auf hohen Ur+ bestimmt, wennschon chronische Nephritiden eigenartige Bilder — hoher Rest-N mit rund 50—60 % Ur+N, also hohem Amino-N — zu schaffen vermögen, andere Krankheitsformen auch hierhin tendieren (Feigl und Luce). Endlich ist die oben genannte Zusammenfassung von Ur+N und Ammoniak-N, wie später zu zeigen ist, so bestimmt, daß der letztere in der Norm einen relativ ganz untergeordneten Anteil darstellt.

Wie dem auch sei, um die angeschnittene Frage des normal-physiologischen Rest-N und seiner Struktur, zunächst unter dem Gesichtspunkte des Lebensalters zu fördern, mußte ein praktisch fester Standpunkt gesucht werder, der neben gesicherter Methodik auch breite Anwendbarkeit vermittelte und statistische, wennschon geringe, Vorarbeit enthielt. Diese, im Verein mit analytischer Kenntnis der Methodik auch in schwierigen Gebieten, mußte die günstigsten Vorbedingungen schaffen. Es wurden deshalb, wie auch im ersten Teile, die Arbeiten von Bang zugrunde gelegt. In unserer Hand haben sich, wie auch Feigl und Knack berichteten, alle Teile der Verfahren bewährt. Besonderheiten müssen in methodenkritischer Darlegung zur Sprache gebracht werden. Wir haben Gelegenheit gehabt, neben Bangs eigenen Versuchen Lehren zu beherzigen, die aus Analysenbefunden bei abweichend beschaffenen Blutarten extremer Charakteristik hervorgingen, und die auch in schwierigen Beziehungen die allgemeine Anwendbarkeit des Verfahrens dartaten. Wir stehen in dieser Hinsicht auf dem durch vielseitige Erfahrungen gefestigten Standpunkte, daß es gerade die extremen Pathochemien von Blut und Serum sind, die der Kritik über Leistung und Zulässigkeit von Methoden den Blick schärfen. Solche Materialien zu finden und auszubeuten, bedarf es indes guter Gelegenheiten und unablässiger Sammelarbeit, die sich lohnt. Wir möchten deshalb hier nicht unterlassen, zu erwähnen, daß es Anlässe gibt, in denen die Enteiweißung nach Bang auf Schwierigkeiten stoßen kann; solche sind hoher Kreatiningehalt, gesteigertes Vorkommen hochmolekularer, schwerlöslicher Aminosäuren u. a., worauf die methodologische Überschau einzugehen hat. Jedenfalls hat sich aber als Gegengewicht geltend machen lassen der Einfluß der Papieradsorption gegenüber den Umständen, wie sie durch freie Fällung geschaffen und bestimmt werden. Daß die sonstige Natur des Blutes — Fette, Lipoide, Gallenfarbstoff, Gallensäure u. a. — hier eingreift, darf nicht verschwiegen werden. Wir glauben also, daß die in Betracht kommenden Eigenschaften

normalphysiologischer bzw. pathologisch-physiologischer Blutarten in den Wertausdrücken und Handhabungen der Methodik ausreichend wiedergegeben werden und stellen mögliche Verfeinerungen der hierbei gebotenen großen Anwendbarkeit, die uns zu einer Statistik mit bündigen Schlüssen führen kann, einstweilen nach.

Tabelle und Befunde.

Es soll zunächst Material über den physiologischen Harnstoffgehalt des Blutes überhaupt beschafft werden. Ferner sollen Altersklassen entsprechend charakterisiert, und unter den von Feigl entworfenen Gesichtspunkten die Frage nach den Durchschnitten und Grenzen des Rest-N in höheren Lebensjahren auf den Harnstoff übertragen werden. Es werden sich Grundlagen und Anhaltspunkte für allgemeine Durchschnitts- und Grenzwerte mittelbar finden lassen. Die Gegenwertung von Gesamt-Rest-N zum N der Harnstofffraktion (praktisch Ur+N direkt) wird sich in Zahlenverhältnisse fassen lassen, die nach Bang weitergeführt und verwertet werden können.

Das in Betracht stehende Untersuchungsmaterial und die Voraussetzungen für Entnahmen usw. sind durchgehend identisch mit dem der früheren Beobachtungsergebnisse über den Gesamt-Rest-N; deshalb sei auf die dortige Darlegung verwiesen. Es kam nunmehr darauf an, für die Anordnung und Darstellung der zahlenmäßigen Befunde unter gleichfalls in vorhergehender Mitteilung erörterten Gesichtspunkten ein Schema zu entwerfen. Die reihenmäßige, direkte Gegenüberstellung muß bei der Weitschichtigkeit der Einzelanalysen als untunlich abgelehnt werden. Sie kann auch bei aller diesbezüglich wünschenswerten Klarstellung aus zwei Gründen entbehrt werden. Einmal darf auf die älteren Beobachtungsreihen der Literatur — an dieser Stelle aus direkt einleuchtenden Gründen (Methodik und Statistik) besonders diejenigen von J. Bang — zum Vergleiche verwiesen werden. Ferner aber lassen sich spezielle Vorkommnisse in den höheren Reihen mit Grenzbefunden zu dieser Frage herausgreifen, und ferner kann in einem weiteren Abschnitte der Restanteil des Gesamtnichteiweißstickstoffes, die Fraktion des Aminosäure-N nach der Betrachtungsweise von Bang im Verhältnis zum N der Ur+-Fraktion dargetan werden. In diesem Zusammenhange soll an typischen Beispielen die Relation Gesamt-Rest-N zu Ur+N diskutiert werden.

Ohne eine detailliert besprochene Abwägung der einschlägigen Voraussetzungen — es ist wiederum auf J. Bangs Arbeiten und

Tabelle.

Beobachtungen über den Harnstoffgehalt des menschlichen Blutes unter physiologischen Verhältnissen. Material zur Frage nach den Durchschnitts- und Grenzwerten mit Rücksicht auf das Lebensalter. (Nach Mikro Bang 1916.) Anordnung in Altersklassen (1, 2, 3 usw.) und in Stufen der Werte für den N der Ur+-Fraktion (I, II usw.) absolut und in Prozenten der jeweiligen Gesamtanzahl an Fällen. mg Ur+N-(Fraktion) für 100 ccm Vollblut.

Altersklasse	Altersstufen (obere Grenze einschließlich)	Anzahl der Beobachtungen (Fälle)	I Ur+N bis 6,0 mg		II Ur+N 6,0 bis 8,0 mg		III Ur+N 8,0 bis 10,0 mg		IV Ur+N 10,0 bis 13,0 mg		V Ur+N 13,0 bis 16,0 mg		VI Ur+N 16,0 bis 18,0 mg		VII Ur+N 18,0 bis 20,0 mg		VIII Ur+N 20,0 bis 22,0 mg		IX Ur+N 22,0 und mehr mg		Bemerkungen
			abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
1	bis 2 Jahre	20	1	5	2	10	2	10	8	40	5	25	2	10	—	—	—	—	—	—	
2	vom 2.—5. Jahr	20	1	5	1	5	4	20	6	30	6	30	1	5	1	5	—	—	—	—	
3	vom 5.—10. Jahr	25	—	—	1	4	4	16	15	60	4	16	—	—	1	4	—	—	—	—	
4	vom 10.—15. Jahr	25	1	4	1	4	3	12	12	50	6	24	2	8	—	—	—	—	—	—	
5	vom 15.—20. Jahr	53	1	—	3	—	5	—	15	—	25	—	3	—	1	—	—	—	—	—	
6	vom 20.—30. Jahr	71	2	3	3	4	6	8	15	21	35	49	6	8	3	4	1	1,5	—	—	
7	vom 30.—40. Jahr	108	2	2	8	7	11	10	22	20	52	47	8	7	3	2,7	2	2	—	—	
8	vom 40.—50. Jahr	112	4	3,4	5	4,3	8	7	15	13	54	47	12	10	8	7	6	5	—	—	
9	vom 50.—60. Jahr	100	5	5	12	12	8	8	13	13	30	30	16	16	10	10	4	4	2	2	1×22,0 mg, 1×23,0 mg.
10	vom 60.—70. Jahr	71	2	3	5	7	8	10	10	14	14	19	14	19	8	11	5	7	5	7	1×22,0 mg, 1×23,0 mg, 1×24,0 mg, 1×25,0 mg, 1×26,0 mg.
11	vom 70.—80. Jahr	65	4	7	6	9	8	12	6	9	11	17	11	17	9	14	4	7	6	9	2×22,0 mg, 1×23,0 mg, 1×24,0 mg, 1×25,0 mg, 1×26,0 mg.
12	vom 80. Jahr und mehr	36	3	8	1	3	5	14	5	14	4	11	5	14	6	17	3	8	4	11	1×23,0 mg, 1×24,0 mg, 1×25,0 mg, 1×26,0 mg.

Bemerkung. Bei den Altersklassen ist die obere Grenzzahl einschließlich zu verstehen; bei den zusammengefaßten Stufen der Ur+N-Werte ist die obere Zahl ausschließlich (Ausnahme Stufe IX mit 22,0 mg Ur+N und mehr). Sämtliche Prozentzahlen sind stark abgerundet. Nüchternwerte s. Mitteilung I.

Äußerungen zur Frage stichhaltiger Ergebnisse der Rest-N-Forschung, nach dieser auf die Angaben von O. Folin hinzuzeigen — wurde eine gruppenmäßige Zusammenfassung der einzelnen Ur+N-(Fraktion) Befunde zu Stufen durchgeführt. Im Anklang an die genannten Arbeiten darf die Stufe V (Ur+N von 13,0 mg bis ausschließlich 16,0 mg für 100 ccm Vollblut) als eigentlicher, engerer Mittelbereich angesehen werden. Dieselben Voraussetzungen lassen zu, daß dieser, zusammengezogen mit der Stufe VI (16,0 mg bis ausschließlich 18,0 mg) und der Stufe IV (10,0 mg bis ausschließlich 13,0 mg) als allgemeiner, erweiterter Mittelbereich betrachtet wird. Das Vorkommen der Stufen I—III findet sich bei Bang gleichfalls belegt. Wie ersichtlich, sind diese enger gegliedert, um in die niederen Werte mehr Einblick zu ermöglichen. Die niedrigste (Basis) Stufe I (unter 6,0 mg Ur+N) ist eine Neueinfügung gegenüber Bang. Wir möchten diese und ihre Nachbarabschnitte nicht zu knapp bemessen, da die Frage der niedrigen Reststickstoffe doch, wie vorhergehend erörtert, nicht ohne Aufmerksamkeit bleiben darf; haben doch gerade die Verhältnisse der Kriegszeit vielerlei Antriebe in dieser Richtung vernehmen lassen. Diskussionen der niederen Zahlen speziell finden sich bei Bang nicht. Die über den erweiterten Mittelbereich hinausstreifenden Stufen VII, VIII und IX haben bei Bang in der Diskussion gestanden. Er sagt, »die höchsten Werte von 18,0—20,0 mg Ur+N für 100 ccm Vollblut kämen so selten vor (‚6 mal von 42 Fällen‘ = 15% der Treffer!), daß man pathologische Verhältnisse erwarten könnte«. Diese Beurteilung wird aber durch Abwägung weiterer Faktoren alsbald in eine andere Beleuchtung gerückt. »Man darf folglich auch für nüchterne Menschen einen Herzstoff(N)wert von 20,0 mg (für 100 ccm Vollblut) als physiologisch anerkennen.« »Die Grenzwerte kommen so selten vor und in beinahe der Hälfte sämtlicher Versuche (18 von 39 Versuchen) differieren die Werte nicht über 2,0 mg vom Mittelwerte.« Verbindet und konfrontiert man diese Zahlen zunächst mit denen Folins in der Beleuchtung von Bang, »so fällt die niedrigere Variationsbreite der Befunde des ersteren auf«. Der Schwerpunkt liegt hier, wie wir bestimmt annehmen dürfen, wobei wir uns auf größere Reihenversuche, die demnächst in dieser Serie von Arbeiten niederzulegen sind, stützen, in der Ernährungsweise, speziell der N-Belastung. Vielleicht darf man Folins spätere Zahlen hier als Fingerzeig gelten lassen[1]). Über die Reihen von Gettler und Baker hat Verfasser a. a. O. seiner Auffassung Ausdruck verliehen

1) Ältere Zahlen Jour. Biol. Chem. XIV, 1913; neuere, Ebenda XVII, 1914.

— er meint, daß dort die Umgrenzung des Zustandes im Moment der Entnahme auf anderen Voraussetzungen beruhe.

Treten wir nun an der Hand obiger Äußerungen unserer speziellen Aufgabe näher, so war nach der Arbeitshypothese über die Voraussetzungen und Grundlagen des Anstieges von Rest-N-Zahlen im höheren Lebensalter, die Auflösung der höheren Ur+N-Abschnitte zu erstreben. Ihr dienen die Stufen VII (18,0—20,0 mg Ur+N), VIII (20,0—22,0 mg Ur+N), IX (22,0 mg und mehr). Die Tabelle lehrt das Folgende. Den engeren Mittelbereich erfüllen bei Altersklasse 1: 25%, bei 2: 30%, bei 3: 16%, bei 4: 24%, bei 5: 50%, bei 6: 49%, bei 7: 47%, bei 8: 47%, bei 9: 30%, bei 10: 19%, bei 11: 17%, bei 12: 11%. Diese Zahlen lehren, daß in den Lebensjahren von 15 bis 50 annähernd die Hälfte aller Treffer in den Mittelbereich fallen, d. h. daß bei unserem, entsprechend gewählten und begutachteten Material der N der Ur+N-Fraktion des Vollblutes zur Hälfte Beträgen von 13,0—15,9 mg für 100 ccm entspricht, woraus bereits eine weitgehende Konstanz der Werte hervorgeht.

Der erweiterte Mittelbereich (Stufen IV, V und VI zusammengezogen) enthält entsprechend nach Altersklassen angeordnet 75% bzw. 65%, 76%, 82%, 78%, 78%, 74%, 70%, 59%, 52%, 43%, 39%. Läßt man — allgemein — die Einschränkung gelten, daß die Reihen der Altersklassen 1, 2, 3, 4 mit der relativ geringen, absoluten Anzahl von Fällen eine stark verringerte Bedeutung im Vergleich zu den übrigen beigelegt wird, so darf aus den genannten Zahlen die statistische Verarbeitung das Folgende entnehmen. Von den mittleren Jahren an, in denen rund 75% der Treffer dem erweiterten Mittelbereich, Ur+N(-Fraktion)-Werte von 10,0 mg N bis 17,9 mg N für 100 ccm Vollblut, angehören, findet ein Absinken dieser Zahlen statt, das sehr deutlich in die Erscheinung tritt, über 50% zu schließlich unter 40%. Das entsprechende zeigt der genannte engere Mittelbereich von rund 50% Treffer bis rund 11%. Für die mittleren Jahresklassen zeigt sich also eine beträchtliche Konstanz der diesem Bereiche eingefügten Treffer, während somit rund 25%, später 30%, 40%, 50% (fast) 60% in die extremeren Stufen fallen. Bevor wir diesen näher treten, sei auf die Nebenstufen des engeren Mittelbereiches (IV und VI zu V) ein Blick geworfen. Stufe IV bleibt in gewisser Weise — ohne eindeutigen Wandel — auf gleichen Höhen; Stufe VI zeigt einen mäßigen Anstieg mit den höheren Altersklassen. Sie wird also demnach zu ihrem Teile als Reservoir des Abflusses aus dem Mittelbereiche — auch als Durchgangsstadium erkennbar. Gleiches zeigt sich für die Übergangsstufe hochnormaler Werte VII

(18,0 mg Ur+N bis 19,9 mg Ur+N); sie erwächst erst nach dem 40. Lebensjahre bei unserer Statistik von Beträgen unter 5% der Treffer zu solchen um 10 bis zu 17%. Gleiches, aber ausgesprochener zeigt die nächsthöhere, kaum strengnormalscheinende Stufe VIII (20,0 mg Ur+N bis 21,9 mg Ur+N); fehlend bis zum 30. Jahre erscheint sie zunächst in offensichtlichen Zufallsergebnissen, um über 50 Jahren zu einer der Diskussion zugänglichen Größe, schließlich 7—8% zu werden. Die nächsthöhere, für den Mann mittlerer Jahre (voller Gesundheit, guten Ernährungszustandes, ausgeruht, nüchtern) entschieden nicht mehr normale Stufe IX (Werte über 22,0 mg Ur+N für 100 ccm Blut) beginnt mit 50 Jahren (2%), zeigt Erhebung auf höchstens 8%. In ihr liegen Werte von 22,0—25,0 mg, selbst bis 26,0 mg, auf die wir an Hand der klinisch-funktionellen usw. Beobachtungen zurückkommen müssen. Jedenfalls ist unmittelbar ersichtlich, daß die höheren Stufen in den Altersklassen erscheinen. Faßt man mit Stufe VIII und IX alle Werte über 20,0 mg Ur+N im Sinne von J. Bang zusammen, so sind, von den gelegentlichen Zufallstreffern abgesehen, bei Klasse 8: 5%, bei 9: 6%, bei 10: 14%, bei 11: 16%, bei 12: 19%, also zum großen Teile maßgebende Glieder der Statistik in hohen und höchsten Werten, deren Einzelbeurteilung die Befunde im Hinblick auf den Rest-N ergeben müssen. Was nun die niedrignormalen Stufen I, II, III, für sich wie zusammengefaßt, angeht, so ist zu sagen, daß sie in großen Zahlen — Summen für die Altersklassen bzw. der Tabelle 25%, 30%, 20%, 20%, 18%, 15%, 19%, 15%, 25%, 21%, 28%, 25%, doch so konstant sind, daß sie jedenfalls allfällige Vorkommnisse bei umfassenden Reihen darbieten. Immerhin kann man sich auch hier, wo Verfasser die Erweiterung des Statistischen für notwendig anerkennt und in Aussicht stellt, versucht sehen, sie als mit dem Alter absolut leicht steigend anzusprechen. Relativ tun sie das unbedingt, wie die Abwendung der Haupttreffergruppen aus den Mittelbereichen erzeigen. Bedeutungsvoll werden diese Zahlen erst dann erscheinen, wenn sie im Strukturbild des gesamten Nichtproteinstickstoffes zur Darlegung gebracht werden. Doch dürfen wir schon hier erwähnen, daß zwar die Überzahl der Altersreststickstoffe relativ angemessenen oder leicht erhöhten Ur+N führen, daß es aber in der Minderzahl Fälle mit nicht gleichgültiger Zurückdrängung des Ur+N und Vordrängung des Amino-N gibt. Unter dieser Beurteilung werden wir auf sie zurückkommen.

Was nun also die eigentliche Spezialfrage des Arbeitsgebietes angeht, so dürfen wir sagen, daß unsere Statistik Grund-

lagen genug zu den entsprechenden Folgerungen im Einklang mit der verifizierten Arbeitshypothese bietet: Durch Abzweigung von den durchschnittsgemäßen, mittleren Treffergruppen findet mit steigendem Alter eine Ausbreitung hochnormaler, bzw. (für den Gesunden mittlerer Jahre) leicht übernormaler $Ur^{+}N$(-Fraktion)-Werte statt. Zur klinisch-pathologischen Beurteilung der einschlägigen Fälle sei im Verfolg früherer Darlegung darauf hingewiesen, daß alle erreichbaren Untersuchungsverfahren, zum Teil mehrfach, betätigt wurden. Wir haben dabei selbst für die Treffer der Stufe VIII mit 20,0 mg (Klasse 6), 21,0 $\times$ 21,0 mg (Klasse 7), 3 mal 20,0, 21,0, 21,0, 22,0 mg (Klasse 8) usw. keinerlei Anhaltspunkte aus funktionellen Prüfungen und eingehender, biochemischer Analyse ableiten können, die die fraglichen Zahlen als pathochemisch hinstellten. In Stufe VIII sind Zahlen von 19,0 mg häufig. Die Höchstwerte finden sich in der Tabelle (Stufe IX). Unter 6,0 mg (Stufe I, niedrig normale Zahlen) findet sich allgemein nur 5,0 mg. 4,0 mg kommt vor je einmal in Klasse 8, 9, 12. Fernerhin werden allgemeinere Schlüsse über den physiologischen Harnstoffgehalt des Vollblutes gesunder Menschen nach dem Gesagten leicht zu ziehen sein. Ohne diese hier besonders zu formulieren, sei auf die Tabelle und die Staffelung der Prozentzahlen hingewiesen. Jedenfalls sind auch hier die allgemeine, obere Grenze, der allgemeine Durchschnittsbereich, der allgemeine Gesamtdurchschnitt (den wir zu unter 15,0 mg, etwa bei 14,0 mg N der Ur^{+}-Fraktion für 100 ccm Blut suchen müssen) von besonderen, seltenen, aber doch ausreichend geklärten und darum anerkannten Einzelvorkommnissen zu trennen. Das grundsätzliche Schema mit hoher Wahrscheinlichkeit des Einhaltens von Treffern läßt außernormale Einzeltreffer zu, eine praktisch beherzigenswerte Tatsache. Wir dürfen diese Frage nicht verlassen, ohne zu erwähnen, daß — je mehr Altersschäden ins Spiel kommen — desto mehr Anlässe zu Inkonstanzen und Unregelmäßigkeiten des Niveaus und der Gliederung des Gesamt-Rest-N sich geltend machen, auch wenn der Entnahmezustand im genannten Sinne ausreichend definiert ist. Wir kommen zurück auf die Umschreibung der niedrigen Harnstoffwerte, auf diese Inkonstanz und deren wellenförmigen Verlauf, auf den im $Ur^{+}N$ steckenden NH_3-N — über den die methodisch gründlichen Untersuchungen und Zahlenangaben nach Henriquez und Christiansen vorliegen — auf Bewegungen des Rest-N unter physiologischen Verhältnissen und auf die schematische Gliederung nach Bang.

In vorstehender Mitteilung ist ohne Eingehen auf methodologische Verhältnisse auf der Basis der Mikroanalyse von J. Bang reichliches

Material statistisch der von O. Folin erstmalig nur wahrscheinlich gemachten, später von J. Bang kritisch beleuchteten, aber nicht erhärteten, in den Arbeiten beider (und anderer) Untersucher bis heute durchaus ungeklärten Hypothese unterstellt worden, die das Anwachsen des gesamten Reststickstoffes mit steigendem Lebensalter annimmt. Verfasser hat die Frage nach der Seite der Schlackenbestandteile besonders ventiliert. Aus dieser Auffassung stellt der Zusammenschluß über den Harnstoffgehalt des menschlichen Vollblutes einen — den wesentlichsten Ausschnitt — dar. Das Material spricht entschieden für das verhältnismäßig breite Vorkommen höheren Harnstoffgehaltes mit steigendem Lebensalter. Gleichzeitig bietet die Statistik reichliche Grundlagen zur Frage des physiologischen Harnstoffgehaltes; sie ist ein Glied aus Sammelarbeiten zur Kenntnis der Normalien des Reststickstoffes im Blut. Die Zuordnung der Werte von Gesamt-Rest-N und Ur+N, ihre Methodologie, physiologische Schwankungen außerhalb des definierten Normalzustandes und die trotz allem nötige Weiterführung der Sammlung werden uns späterhin beschäftigen.

VI.

Aus dem pharmakologischen Institut Breslau.

Versuche zur Entgiftung des Methylalkohols.

Von

Julius Pohl.

(Mit 1 Figur.)

I. Einleitung.

In einer vor Jahren erschienenen Arbeit[1] »Über die Oxydation des Methyl- und Äthylalkohols im Tierkörper« habe ich auf die Eigenart der Methylalkoholvergiftung in bezug auf Dauer und Schwere, auf das Aufheben eines Oxydationsproduktes dieses Alkohols, der Ameisensäure, im Harn, sowie auf die tagelang währende Ausscheidung desselben hingewiesen. (Zugeführtes Formiat hingegen verläßt, soweit es nicht durch Oxydation zerstört wird, rasch den Körper.) Schon diese Tatsache der Spätausscheidung allein läßt eine Retention des Methylalkohols oder eines Umwandlungsproduktes erschließen. Seither ist weiter noch festgestellt worden, daß ein beträchtlicher Teil des zugeführten Methylalkohols (bis 55,8%), ausgeatmet wird[2]. Auch diese Ausscheidung zieht sich nach einmaliger oraler Darreichung des Alkohols tagelang hin. So fand Asser[3] noch am 8. Tage qualitativ Methylalkohol im Exhalat. Erklärend für die besonders schädliche und nachhaltige Wirkung dieses Alkohols ist somit seine geringe Verbrennungsfähigkeit, sowie die Retention eines Teiles desselben. Übrigens ist auch außerhalb des Körpers Methylalkohol im Vergleich mit anderem Alkohol schwer oxydierbar[4].

1) Dieses Archiv Bd. 31, S. 281, 1893.

2) Völz-Dietrich, Beteiligung des Methyl- und Äthylalkohols am gesamten Stoffumsatz im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biochem. Bd. 40, S. 15, 1912.

3) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. Bd. 15, 1914.

4) Lobry de Bruy, Berl. Ber. 26.

Das Auftreten von Vergiftungsfällen mit Methylalkohol (s. Veröffentlichung von Uhthoff[1])) während des Krieges gab die äußere Anregung, mich neuerlich mit dieser Intoxikation zu beschäftigen. Da man vermuten könnte, daß das Auftreten der bekannten schweren Erscheinungen am Nervus opticus auf einer besonderen Affinität des Methylalkohols zum Nervensystem zurückzuführen ist, so schien es wünschenswert, systematische Versuche über die Verteilung dieses Alkohols im Tierkörper anzustellen, da genaue Angaben für die der menschlichen Vergiftung entsprechenden Versuchsbedingungen vollständig fehlen. So findet sich nur eine Zahlenangabe über den Alkoholgehalt der Organe beim akutesten Methylalkoholtod bei Nicloux[2]): eine nennenswerte Differenz zwischen Gehirn, Leber, Niere, Muskel, Milz und Herz des Hundes bedeuten seine Zahlen von 1,5—1,8 g Methylalkohol pro 100 g Organ nicht. Sodann hatte ich die Absicht, in die erhobene Verteilungsart des Methylalkohols willkürlich Änderungen durch physikalische oder chemische Eingriffe herbeizuführen; insbesonders strebte ich eine Entgiftung des Gehirns an.

II. Methode.

Für das Ziel, die Methylalkoholverteilung unter wechselnden Einflüssen kennen zu lernen, konnte man zunächst an orale oder subkutane Darreichung bestimmter Mengen denken. Die orale Methode scheidet aber aus, da nach Bongers[3]) Methylalkohol in den Darm ausgeschieden wird, somit noch nicht resorbierter und wieder ausgeschiedener Alkohol nicht zu trennen gewesen wären. Die subkutane Methode mußte ich aufgeben, als sich Verluste des injizierten Alkohols durch die nicht bei allen Tieren sicher intakte Haut ergaben. Da ich nämlich den Alkohol in einer niedrigen, Eiweiß nicht fällenden Konzentration gab, wurden die Volumina sehr groß (100—150 ccm); große Hautpartien wurden durch die Injektionen unterwühlt, ausgedehnt, und oft kam es aus primär übersehenen verletzten Stellen hinterher zum Aussickern des Alkohols, oder aber es war die Resorption in der gewählten Versuchszeit noch nicht vollständig beendet. Nach vielen einschlägigen Versuchen ergab sich die intraperitoneale Darreichung als allein verläßliche Methode. Es wurden also den mit Grünfutter gefütterten Tieren pro Kilogramm je 7,5 ccm Methylalkohol mit Ringerlösung auf 100 ccm verdünnt,

---

1) Uhthoff, S. A., aus »Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde« Bd. LIV, 1915.

2) Journal de phys. et de path. gén. Bd. XIV, S. 922, 1912.

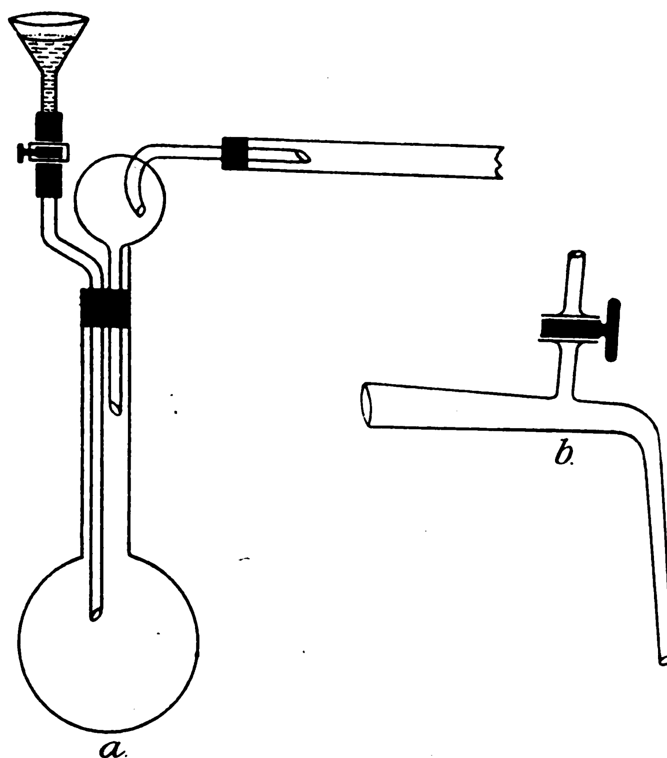
3) Dieses Archiv Bd. 35, S. 435, 1895.

körperwarm aus einer Bürette intraperitoneal innerhalb einer Viertelstunde injiziert. Ein Versuch wurde nur dann als gelungen angesehen, wenn bei der Sektion die Bauchhöhle vollkommen flüssigkeitsfrei gefunden wurde, somit alles resorbiert war.

Zur Bestimmung des Methylalkohols benützte ich die Reduktion einer $^1/_{10}$ normal $K_2Cr_2O_7$-Lösung in 50%iger Schwefelsäure nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur (jegliches Erhitzen ist zu vermeiden, da schon hierdurch die Chromsäure teilweise reduziert wird). Die unangegriffene Chromsäure wurde mit Hilfe einer $^1/_{10}$ Normallösung von Mohrschem Salz in verdünnter Schwefelsäure zurücktitriert (Tüpfelmethode nach Penny und Treadwell, Quantitative Analyse II, S. 462), 1 ccm n/10 $K_2Cr_2O_7$ = 4,9033 g Chromat im Liter ist gleich 0,5333 mg Methylalkohol (s. auch die Arbeit von A. Löwy und v. d. Heide[1])). Der Alkohol wurde durch Destillation im Vakuum bei einer Temperatur von durchschnittlich 50° gewonnen. Die erste der stark gekühlten Vorlage enthält 20—200 ccm Chromatlösung je nach der zu erwartenden Alkoholmenge. Eine zweite und dritte Vorlage enthält je 5 ccm Chromat, die mit der ersten meistens vor der Titration vereinigt wurde. Hierbei will ich eine kleine apparative Einrichtung erwähnen, die sich als sehr zweckmäßig erwiesen hat, um das so lästige Schäumen eiweißhaltiger Substanzen unter diesen Bedingungen unwirksam zu machen. Die Destillation wird in einem großen, über 1 l fassenden Rundkolben mit langem Hals vorgenommen (Kjedahl-Kolben). Derselbe wird durch einen doppelt durchbohrten Kautschuk-Stopfen abgeschlossen. Durch die eine Öffnung führt ein Glasrohr mit Schaumfänger (kugelförmiger Kjedahl-Aufsatz) zum Liebigschen Kühler, in die andere Öffnung kommt ein bajonettförmig gekrümmtes breites Rohr, bis tief in den Kolben reichend, oben mit Schlauchansatz, Bunsenklemme und Trichter (s. beistehende Zeichnung *a*). Zeigt das Manometer genügendes Vakuum (10 mm), so läßt man aus dem Trichter Blut oder Organbrei in ganz kleinen Portionen zuströmen. Man kann hierdurch mit absoluter Sicherheit das mit der Sauerstoffentwicklung einsetzende Schäumen des Blutes, des Organbreies regulieren: auch nur ein Tropfen übergehendes organisches Material würde den ganzen Versuch stören. Ferner ist es notwendig, an dem vom Liebigschen Kühler in die Absorptionsflüssigkeit tauchenden Vorstoß ein kleines Seitenrohr mit Glashahn anzubringen (s. beistehende Zeichnung *b*), um im Bedarfsfall das Vakuum sofort vermindern zu können und dadurch etwaigen Schaum aus dem Schaumfänger in den Kolben zurückzudrücken. Die Apparatur setzt sich also folgender-

1) Z. f. Biochem. Bd. 65, S. 230, 1913.

maßen zusammen: Kolben *a* (im Wasserbad), Kühler, erstes Absorptionsgefäß mit 200 Chromat, zweites Absorptionsgefäß meist mit 10 Chromat, drittes und viertes Absorptionsgefäß mit je 5 Chromat, Seitenrohr zum Manometer, Wasserstrahlpumpe. Das Blut wurde in einer 0,4 %igen Na-Oxalatlösung aufgefangen. Die Organe des entbluteten Tieres werden im ganzen gewogen, in Brei verwandelt, durch ein Sieb durchgedrückt und aliquote Teile durch den Trichter in den evakuierten und erwärmten Kolben eingeführt. Wenn auch die Chrom-



säuremethode nur ein indirektes Verfahren ist, so arbeitet sie mit einer für unsere pharmakologischen Zwecke hinreichenden Feinheit von 95—99 % bei kleinsten Mengen Alkohols.

III. Versuche ohne Agenzien.

Zunächst galt es festzustellen, ob nicht bei Destillation normaler Organe bei nativer Reaktion etwa Stoffe, die Chromat angreifen, übergehen. In einem Versuch wurden von 25 g Leber 0,4 ccm Chromatlösung, entsprechend 0,2 Methylalkohol, verbraucht, eine Menge, die außerhalb jeglicher Betrachtung bei etwaigen Schlußfolgerungen bleiben wird. Aus 15 g Kaninchenhirn, mit 50 ccm

Kochsalzlösung destilliert und aus Blut, wurde nichts Chromsäurebindendes verflüchtigt. Von einer schwachen Methylalkohollösung (0,77%ig) wurden 5 ccm entsprechend 73,5 n/10 Chromatlösung zu 30 g Kaninchenleber hinzugefügt und sofort destilliert. Vom Destillat werden 68,1 ccm Chromsäure gebunden, somit 92,6% der zugesetzten Menge wieder gefunden. Ein ganzes Kaninchenhirn, ebenfalls mit 5 ccm obiger Methylalkohollösung destilliert, läßt 98,5% des hinzugefügten Methylalkohol wiedergewinnen. Die nach Methylalkoholdarreichung aus den nativ bis neutral reagierenden Organflüssigkeiten flüchtige, bei niederer Temperatur destillierende Substanz habe ich als Methylalkohol berechnet, obwohl hierfür noch strengere Beweise zu liefern wären. Ob sich nicht etwa neben vielem unveränderten Methylalkohol Formaldehyd oder Kondensationsprodukte desselben bilden, kann bei der geringen Menge, um die es sich hier handelt, nicht exakt festgestellt werden. Bei der nahen Verwandtschaft dieser Stoffe ist ihre Trennung und quantitativer Nachweis derzeit undurchführbar und im übrigen für die Schlußfolgerungen wohl gleichgültig. Immerhin möchte ich hier anführen, daß es mir bei der Destillation der Gehirne der methylalkoholvergifteten Tiere aufgefallen ist, daß vorwiegend die zweite Vorlage reduziert wurde, somit ein besonders flüchtiger Körper übergegangen sein muß. So wurden z. B. in einem Falle von subkutaner Methylalkoholdarreichung in der ersten Vorlage von 75 ccm vorgelegtem Chromat nur 0,3 ccm angegriffen, in der zweiten von 15 10 ccm und in der dritten von 4 noch 0,8.

Jeder der nachstehenden Versuche nimmt 2—3 Tage in Anspruch: am 1. Tag Vergiftung, am 2. Tag Verblutung und Destillation, am 3. Tag Titration der bei Zimmertemperatur gehaltenen Vorlagen.

Aus der Klinik der Methylalkoholvergiftung ist die Latenz seiner Wirkung hervorzuheben: erst 3—4 Tage nach der Aufnahme des Giftes tritt Nebelsehen oder gar Erblindung ein. In diese Latenzperiode müssen die therapeutischen Maßnahmen verlegt werden. Um für diese Verhältnisse experimentelle Vergleichspunkte zu erhalten, wurden meine Versuchstiere erst viele Stunden nach der Injektion getötet. Zumeist waren 3—5 Stunden nach intraperitonealer Darreichung von 7,5 g pro Kilogramm (entsprechend Alkohol = 14063 ccm Chromatlösung) die leichten Narkoseerscheinungen verschwunden. Ich führe nun zunächst die Zahlen von nur mit Methylalkohol behandelten Tieren an und zwar zunächst zweier Tiere 2 × 24 Stunden nach der Injektion. Zum Verständnis der nachfolgenden Tabellen sei angeführt, daß die Zahlen die Kubikzentimeter reduzierter n/10

Chromsäure und die eingeklammerten Zahlen die zur Destillation verwendete Organmenge bedeuten. Spalte IV enthält die absoluten Gehirnzahlen, Spalte V die — zu Vergleichen wichtigen — reduzierten Gehirnwerte pro Kilogramm Tier.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
1	1900	187	—	—	222	120	6,5	46	2 · 24 Stunden nach 7,5 g pro kg intraperitoneal.
2	1800	134	1,4	0,77	131	65,8	8,2 (35)	23 (74)	
3	2000	165,5	0,6	0,3	76	100	4 (23)	4 (65)	Nach 3 · 24 Stunden.

Es geht aus den Versuchen 1 und 2 hervor, daß bereits nach 2 Tagen das Gehirn praktisch frei von Methylalkohol ist (um so mehr am 3. Tage). Ich mußte daher, um eine eventuelle Änderung der Verteilung des Methylalkohols durch willkürliche Eingriffe festzustellen, frühere Stadien der Intoxikation untersuchen. Ich wählte den Zeitpunkt von 24 Stunden nach der Giftzufuhr; der Befund war dann folgender:

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
4	2100	535	14,4	6,8	467	307	79,7	107	Nach 24 Stunden.
5	1700	—	10,1	5,9	403	343	38,2	67,7	
6	1700	631	11,9	7,0	308	326	70	53,5	
7	1500	674	25,3	16,8	455	475	175 (20)	243 (20)	
8	1400	736	16,6	11,8	535	480	210 (20)	262 (20)	

Somit Gehirn: Mittel pro Kilogramm $= \frac{48,3}{5} = 9,6$[1]) ccm $^{1}/_{10}$ Chromat.

Aus diesen Normalversuchen wird ersichtlich, daß im Gehirn nur außerordentlich geringe Werte bei gleichzeitig hohen Zahlen des Blutes, Muskeln, Leber erweislich sind. Die Zahlen des Gehirns bedeuten, auf Methylalkohol umgerechnet, im Durchschnitt 5 mg pro Kilogramm Tier während in 100 ccm Blut mehr als 300 mg

1) Ein Versuch mit 10 ccm Äthylalkohol subkutan ergibt nach 24 Stunden im Blut die Werte = 0,71 Chromat pro 100 Blut, 0,1 im Gehirn (pro Kilogramm Tier), also nur mehr Spuren des Giftes.

vorhanden sind. Da es sich nun hier bei intraperitonealer Injektion um eine ganz allmähliche Resorption des Methylalkohols handelt, so war es wichtig, Gehirnbefunde unabhängig von irgendwelcher Resorptionsdauer zu erheben. Diesem Zweck dient Versuch 9 mit intravenöser Injektion des Alkohols (in entsprechender Verdünnung).

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
9	2080	155	10	4,9	196	130	9	41,5	Intravenöse Injektion von 11 ccm Methylalkohol in die Vena femoralis. Verblutet nach 24 Stunden.

Es ergibt sich, daß auch unter diesen Bedingungen im Gehirn trotz genügend großer Alkoholmengen im Blut verhältnismäßig wenig Methylalkohol vorhanden ist. Ein gleiches Verhalten ergibt sich bei einem homologen Versuch, wo das Tier 48 Stunden nach der Injektion verblutet wurde.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Bemerkungen
10	1900	95	1,8	0,9	62	61	Intravenöse Injektion von 10 ccm Methylalkohol in die Vena femoralis. Verblutet nach 48 Stunden.

Diese geschilderten Erfahrungen stehen im Gegensatz mit den oben angeführten Zahlen beim akutesten Versuch Nicloux', die eine mehr gleichmäßige Verteilung des Giftes annehmen ließen. Ich erwähne hier des Vergleiches wegen eine Angabe über Veronalverteilung[1]). Jantsch fand, daß sich das Veronal in ziemlich gleichmäßiger Weise in den Organen verteilt. Eine besondere Affinität zum Gehirn bestehe nicht. Ein Veronalversuch unter den von mir eingeschlagenen Bedingungen fehlt. Natürlich habe ich in meinen kürzer dauernden Versuchen beträchtlich höhere Werte im Gehirn gefunden. Hier muß man aber das Bedenken äußern, daß in diesem Falle, wo

1) Jantsch, Schmidts Jahrb. Bd. 321, S. 233, 1915.

dann auch das Blut enorme Alkoholwerte enthält, das Mitbestimmen auch nur eines Tropfen Blutes mit dem Gehirn einen beträchtlichen Fehler bedeutet, der praktisch schwer zu umgehen ist. Es erhebt sich naturgemäß die Frage, ob das Gehirn den aufgenommenen Methylalkohol besonders schnell zerstört oder tatsächlich nur außerordentlich wenig aufnimmt, eine Frage, die wegen homologer Befunde beim Bromnatriumtier (Magnus-Alsleben[1])) wichtig erscheint. Auf diese Frage gibt folgender Versuch (11) Antwort. Das 24 Stunden nach intraperitonealer Alkoholzufuhr dem Tier entnommene Gehirn wird in zwei Teile geteilt. In der einen Hälfte wird sofort die Alkoholbestimmung vorgenommen, in der anderen 4 Stunden nach Schütteln desselben bei 35° mit Luft. Band das Destillat der ersten Probe aus 3,8 g Gehirn 11,6 Chromat, so brauchte die zweite auf 4,5 g Gehirn nur 1,7 ccm. Es war also wohl ein oxydativer Schwund des Methylalkohols eingetreten. Ich möchte nach diesem Versuch am überlebenden Organ annehmen, daß das Gehirn ein gewisses Zerstörungsvermögen für den Methylalkohol besitzt, natürlich durch Mitwirkung des längst bekannten oxydativen Fermentes.

IV. Versuche mit physikalischen Agenzien.

Nach Feststellung dieser normalen Verhältnisse berichte ich zunächst über Versuche mit gewissen physikalischen Maßnahmen. Zum Vergleiche sind immer die Normalversuche (4—8) heranzuziehen.

Versuch 12 gilt dem Einfluß eines einmaligen Aderlasses; einem Tier von 1800 g, das pro Kilogramm 7,5 intraperitoneal um 4 Uhr nachmittags des Versuchstages bekommen hatte, wurde am nächsten Tag um 9 Uhr früh 37 ccm Blut entnommen, und um 4 Uhr wurde es verblutet. Nachfolgender Befund wurde erhoben:

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
12	1800	700	9,1	5,0	367	400	78,5	113	Aderlaß.

Somit ist ein Aderlaß von fast 1/4 der auf 138 ccm zu schätzenden Blutmenge in der Richtung des Gehirnwertes von Erfolg gewesen; doch nähert sich die Gehirnzahl 5,0 der Normalzahl des Versuches 5 mit 5,9 pro Kilogramm Tier.

1) München. mediz. Wochenschr. 1911, Nr. 34, S. 1821.

Mehrfache Aderlässe mit Reinjektion des geschlagenen, durch Destillation vom Methylalkohol befreiten Blutes vertragen die Kaninchen nicht. In einem derartigen Fall, bei dem das Tier 7 Stunden nach der Injektion des Methylalkohols nach drei Aderlässen von 30, 50 und 60 ccm zugrunde gegangen war, fand ich im Gehirn nur 5,4 ccm, d. h. pro Kilogramm 2,8 ccm Chromat, ein für die kurze Zeit nach der Alkoholzufuhr gewiß auffällig geringer Wert. 100 g Muskeln dieses Tieres enthielten Methylalkohol = 770 ccm Chromat.

Durch Änderung der endosmotischen Verhältnisse sollten Salzinfusionen eine veränderte Wasserbewegung hervorrufen. In Versuch 13 erhält ein 1800 g schweres Tier vormittags 10,15 Uhr 7,5 Methylalkohol intraperitoneal pro Kilogramm. Nachmittags 4,35 bis 6,10 Uhr 400 ccm Ringerlösung von 38° in die Vene. Am nächsten Tage (nach Ausscheidung von 300 ccm Harn während der Infusion und 200 ccm nach derselben) erfolgt um 10,15 Uhr Verblutung. Das Resultat bringt folgende Zusammenstellung:

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
13	1800	498	1,4	0,77	318,5	582	71 (20)	44 (20)	Infusion von 400 ccm Ringerlösung.

Das positive Resultat veranlaßte mich, den Versuch unter gleichen Bedingungen zu wiederholen.

In Versuch 14 erhält ein 1620 g schweres Tier 7,5 Methylalkohol intraperitoneal pro Kilogramm nachmittags 400 ccm Ringerlösung intravenös. Während der Injektion 100, 300 ccm Harn bis zum nächsten Morgen. Dann Verblutung. Resultat:

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
14	1620	742	24,5	15,3	615	582,5	71 (20)	44 (20)	—

Die Resultate von Versuch 13 und 14 sind so widersprechend, daß ich auf jegliche Schlußfolgerung verzichte. Ich kombinierte nunmehr den Aderlaß mit der Salzinfusion. In Versuch 15 wurde

ein Aderlaß von 44 ccm Blut gemacht, 200 ccm Ringerlösung injiziert; bis zum Verblutungstod liefert das Tier 225 ccm Harn. Im Versuch 16 wurden $43^1/_2$ ccm Blut entnommen, 250 ccm Ringerflüssigkeit eingeführt, 240 ccm Harn in der Zeit vor der Infusion bis zu der nach 24 Stunden erfolgenden Verblutung geliefert.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
15	1740	623	7,3	4,2	337	355	54 (20)	41 (20)	Aderlaß mit folgender Infusion von Ringerlösung
16	2260	343	11	4,8	222	230	34 (20)	11 (20)	

Ein Einfluß ist auch hier unverkennbar, allerdings in geringem Umfang: gegenüber der Normalzahl von 9,6 pro Kilogramm Tier beträgt er hier 4,5; niedrigerer als in der Norm sind auch die Muskel- und Leberwerte, nämlich 278 und 292 im Mittel gegenüber den Durchschnittszahlen 433 und 386 der Normalversuche 4—8.

Es sollte nun ein weiterer mechanischer Eingriff durch Zufuhr unlöslicher Substanzen, verteilt in physiologischer Kochsalzlösung, erfolgen. Hierzu war es notwendig vorher den Einfluß von Kochsalz und schwer diffusiblem Sulfat von der Subkutis aus festzustellen. Ich führe hier vier Versuche an. 17—19 sind Versuche mit subkutaner Kochsalzdarreichung, 20 ein Versuch mit Sulfat, immer 4 und 6 Stunden nach der intraperitonealen Methylalkoholeinverleibung und der Hälfte der angeführten Salzdosis. Das Mittel der Gehirn- pro Kilogramm-Werte ist = 5,2, eine Zahl, die sich wieder dem Normalversuch 5 nähert, wenn sie auch dem Normalmittel 9,6 gegenüber nennenswert tiefer steht. Im allgemeinen zwingen die Zahlen doch zur These:

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
17	1400	565	8,4	6	455	262	52 (20)	25 (57)	2 · 60 ccm 0,9%iges NaCl subkutan; verblutet nach 22 Stunden.
18	1860	1048	4,2	2,8	715	452	420	362	120 NaCl auf 38° erwärmt.
19	1760	737	15,9	9,0	432	552	390	245	120 NaCl.
20	3100	762	10,6	3,3	538	492	320	222	Natriumsulfat + $2 H_2O$ = 10 g auf 100 ccm subkutan.

»Die Injektion von Kochsalz allein oder einer so stark endosmotischen Substanz wie Natriumsulfat hat keine bedeutende Wirkung auf die Gehirn- pro Kilogramm-Zahl, gar keine auf die mittleren Leber- und Muskelwerte.«

Um so höher werden nun wohl die nachfolgenden positiven Versuche anzuschlagen sein.

Von der Idee ausgehend, im subkutanen Gewebe ein mechanisch, adsorbierend wirkendes Depot zu setzen, führte ich Blutkohle ein, die ja, wie wir seit den schönen Versuchen von Wiechowski und Adler[1]) wissen, sich so glänzend als giftbindendes Agens bewährt hat.

Gleich der erste Versuch 21 gab ein bemerkenswertes Resultat.

Der Wert der Hirnzahl pro Kilogramm = 1,78 ist außerordentlich gering, wenn man zum Vergleich die Zahlen der eben beschriebenen Kochsalzversuche heranzieht; ebenso gering sind die nächsten Zahlen der Versuche 22 und 23: 1,68 und 1,05 pro Kilogramm; auch der Alkoholgehalt der Leber zeigt Abnahme — 299 ccm Chromsäure im Mittel gegenüber 388 der Normalversuche.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
21	1960	473	3,5	1,78	452	325	222	35 (77)	6½ g holländische Kohle in 100 NaCl subkutan.
22	2140	479	3,6	1,68	240	342	230	105 (57)	6,5 g Kahlbaum-Blutkohle in 110 Kochsalzlösung subkutan.
23	1900	572	2,0	1,05	482	230	255	265	6 g Kahlbaum-Kohle subkutan + NaCl.

Orale Darreichung von Kohle war — wohl infolge der Hinderung der Weiterbewegung durch die Inhaltsmassen des Magens — unwirksam.

Bei den Kohlenversuchen findet sich natürlich in der Leiche stets noch Kohle an der Injektionsstelle. Dieses Kohlendepot gibt bei der Destillation deutliche Mengen von Methylalkohol ab; so in Versuch 22 = 57,5 $^1/_{10}$ ccm Chromsäure, in Versuch 23 = 70 $^1/_{10}$ ccm Chromsäure.

Um nun den Einfluß von feinst verteilten korpuskulären Elementen, die im Gegensatz zur Kohle noch der Resorption verfallen

1) Prager mediz. Wochenschrift 1909 und Wiener klin. Wochenschrift 1912.

können, festzustellen, machte ich zwei Versuche mit erhitzter Hefe (Versuch 24 und 25). Auch hier ist ein sicherer Einfluß im Sinn einer Entziehung von Methylalkohol aus dem Gehirn erweislich, wenn auch nicht so stark wie bei Kohle, im Mittel ist die Gehirn- pro Kilogramm-Zahl = 2 · 6, bei Kohle 1 · 5.

Prinzipiell ist noch Versuch 26 von Interesse: ich injizierte emulgiertes Fett 6 Stunden nach Beginn der Intoxikation; das Gehirn des nach 24 Stunden verbluteten Tieres zeigt einen Gehirn- pro Kilogramm-Wert = 3 · 4, gegenüber der Normalzahl 9 · 6 ein deutliches Minus.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
24	1520	550	2,5	1,6	367	305	77 (28)	87 (49)	6 g Hefe gekocht subkutan.
25	1920	687	7,0	3,6	533	477	195 (29)	—	6 g Hefe gekocht subkutan.
26	1700	739	5,9	3,4	502	501	362	222	Injektion von 10 g Ol. lini + 5 g Gummi + 8,5 g H_2O in 2 Portionen.

Um die Leistungsfähigkeit der Kohle weiterhin zu erproben, reichte ich sie im nächsten Versuch 27 ebenfalls subkutan 4 Stunden nach Beginn der Intoxikation, tötete das 2300 g schwere Tier jedoch bereits nach 18 statt nach 24 Stunden. Zu erwarten war nach einem Parallelversuch ein Gehirn- pro Kilogramm-Wert von rund 10 ccm Chromsäure. Der Versuch ergab **2,6**!

Die Wirksamkeit der Kohle ist wohl zweifellos durch ihre Fähigkeit, den Methylalkohol zu binden, den Säftestrom aus den Geweben, aus dem Blut an sich zu ketten und hierdurch eine Ableitung vom Gehirn zu bedingen, erklärt. Ob sich das Setzen eines Kohlendepots oder einer Hefeinjektion, die dem Abscès de fixation der Franzosen zu analogisieren wäre, bei Vergiftungen in der Praxis bewähren wird, vermag ich nicht zu entscheiden. Eine Weiterbewegung der Kohle, wie sie nach den Versuchen von Jukuff[1]) zu erwarten gewesen wäre, habe ich bei meinen kurz dauernden Versuchen nicht beobachtet. Unter allen Umständen sind die Ausschläge konstant nach einer Richtung sich bewegende, so daß praktische Versuche mit diesem Verfahren dankenswert erscheinen.

1) Dieses Archiv Bd. 32, S. 124.

Von weiteren physikalischen Momenten untersuchte ich den Einfluß der Hyperthermie. In Versuch 28 wurde das 1660 g schwere Tier nach der Methylalkoholinjektion in einen auf 36° geheizten Wärmeraum gebracht. Es entwickelte sich Wärmedyspnöe, höchst frequente Atmung. Trotzdem ergeben die Versuchszahlen keine wesentliche Abweichung vom Normalbefund. Der Blutwert ist sogar der höchste bisher beobachtete. Die exzessive Wärmestauung hat somit eher geschadet als genützt.

Hier mögen anschließend gleich die Befunde bei Anwendung des wärmestauenden Tetrahydronaphthylamins erwähnt werden. In Versuch 29 riefen zwei Dosen von 0,075 Tetrahydronaphthylamin gesteigerten Bewegungstrieb, aber keine nennenswerte Temperatursteigerung hervor. Sie stieg von 38,9 auf 39,2°. In Versuch 30 wurde 10,15 Uhr der Alkohol injiziert. 4,07 Uhr 0,075 Tetrahydronaphthylamin gereicht. Temperaturen waren 4,30 Uhr 38,7°, 5,20 Uhr 39,7°, 5,40 Uhr 40,0°, 5,55 Uhr 40,1° beobachtet. Dabei ist das Tier in steter Bewegung, unruhig. Am nächsten Morgen um 9 Uhr Temperatur = 39,4°, 10,15 Uhr Verblutung (s. Tabelle).

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
28	1660	818	8,3	5,1	614	490	80 (23)	130 (47)	Hyperthermie.
29	1960	575	6,4	3,3	790	412	67 (20)	26 (20)	Tetrahydronaphthylamin 2 mal 0,075 g. Keine Temperatursteigerung.
30	2000	818	8,1	4,05	468	455	51	10 (20)	Tetrahydronaphthylamin. Temperatur von 38,7 auf 40,2°.

Obwohl also hier eine mehrstündige Temperatursteigerung eingetreten war, finden wir den Blutwert sehr hoch, die Gehirn- pro Kilogramm-Zahl etwa die Hälfte der Norm.

Als weiteres physikalisches Agens sollte verdünnte Luft dienen. Ich erhoffte, daß in dieselbe eine gesteigerte Ausscheidung des Methylalkohols durch Exhalation erfolgen könnte. Zu diesem Zweck wurde das Tier durch 9 Stunden in einer Glocke gehalten, in der durch eine Wasserstrahlpumpe der Luftdruck der Norm gegenüber um 22 ccm herabgemindert war. Es entspräche dies einer Bergeshöhe von etwa 2440 m (Versuch 31).

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
31	1060	747	12,1	11,4	522	537	53 (19)	32 (20)	Verdünnte Luft durch 9 Stunden.

Es hatte somit ein 9stündiges Verweilen in verdünnter Luft keinen nützlichen Einfluß, eher das Gegenteil.

V. Versuche mit chemischen Agenzien.

Ich dachte nunmehr daran die Dyspnoe erregende Kraft der Kohlensäure für meine Ziele zu verwerten. Die Tiere wurden bestimmte Zeit nach der Methylalkoholvergiftung tracheotomiert. Sie atmeten durch Müllersche Ventile 15%ige Kohlensäure ein, frei in die Luft aus. Mittels Gasuhr wurde das eingeatmete Kohlensäurevolumen bestimmt. Es zeigte sich nun, daß man mittels dieser Versuchsanordnung tatsächlich eine bedeutende Zunahme des Respirationsvolumens auf das 3—4 fache erreichen kann. Die Wirkung ist jedoch allzu kurzdauernd. Es tritt außerdem ganz allmählich die bekannte Narkosewirkung mit Verlangsamung der Atmung durch Kohlensäureüberladung ein, so daß die Versuche kaum über 1 Stunde ausgedehnt werden konnten. Und die Analysen ergaben dementsprechend gar keine Verminderung der Normalwerte. Ich ging sodann zum Apomorphin über, das am Kaninchen gesteigerten Bewegungstrieb, Unruhe, also gesteigerte Muskeltätigkeit bedingt (Versuch 32). Ein gewisser Einfluß des Apomorphins ist wohl ersichtlich. Weitere Versuche durch Pikrotoxin oder Strychnin, länger andauernde Muskeltätigkeit zu erzwingen, verliefen ergebnislos.

Zur Beeinflussung des Stoffwechsels wählte ich Alkalien und milchsaures Natron, das ja oxydativ in Alkali übergeht (Versuch 33 und 34). Der Erfolg, gemessen an den Gehirn- pro Kilogramm-Werten, ist im Sinne einer Verminderung ausgesprochen. Von der Meinung ausgehend, daß vielleicht kleine oder kleinste Mengen Manganoxydul einen katalytischen Einfluß auf Oxydationsvorgänge entwickeln könnten, gab ich zwei Tieren subkutan weinsaures Manganoxydulnatron. Allein auch hier vereitelte wohl die allzu große Giftigkeit, die mit denselben verknüpften Zirkulationsstörungen den Erfolg: 0,1 war zu giftig und 0,05 blieb ohne Einfluß. Hierher gehörte auch der Versuch mit subkutaner Darreichung von Ferricyannatrium. Es sollte hier in Anlehnung

an die Erfahrungen von Walko[1]) eine Oxydationsvermehrung erprobt werden; doch ist das Resultat des Versuches (Nr. 35) nicht ermunternd.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
32	2010	880	9,3	4,4	477	453	37,4 (20)	25 (20)	Apomorphin.
33	2160	845	10,8	5,0	616	605	28,5 (20)	58,5 (20)	Natriumbikarbonat.
34	2200	470	10,6	4,82	350	361	95,6	628	Milchsaures Natrium.
35	1700	935	9,5	5,5	505	591	148	109	Ferrizyannatrium.

Das Jodkalium gilt als intensives Stoffwechselgift. Allerdings ist mir aus früheren Kaninchenversuchen (s. Arbeit von Sgalitzer[2])) die Inkonstanz seiner Wirkung bekannt. In den Versuchen 36, 37, 38 reichte ich Jodnatrium auf wasserfreies Salz berechnet, zu 0,25, 0,5,. und 1 g pro Kilogramm. In allen Versuchen kam es, wie die folgende Tabelle lehrt, zu deutlicher Gewichtsabnahme. Bei den drei Versuchen zeigt der mit der größten Joddosis die geringste Gewichtsverminderung (Versuch 38): 110 g. 3 Stunden nach Methylalkoholdarreichung war das Jodnatrium gereicht worden. Nach 6 Stunden Erscheinungen schwerer Jodidvergiftung, paretische Erscheinungen, Absinken des Kopfes zur Unterlage, Rektumtemperatur 37,3°. Am nächsten Morgen vor der Verblutung war das Tier ganz munter.

Der Gehirn- pro Kilogramm-Wert 2 · 5 ist bemerkenswert gering. Kein Einfluß ist auf Leber und Muskulatur zu verzeichnen. Wenn man also Jodide praktisch zur Entgiftung wird anwenden wollen, so ist ein Erfolg nur von großen Dosen zu erwarten.

I	II		III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht vor Jodid	Gewicht nach Jodid	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
36	1680	1380	545	13,2	7,8	452	370	51 (20)	21,2 (20)	0,25 g NaJ pro Kilogramm subkutan
37	1700	1420	764	20	11,7	720	555	150 (52)	113 (52)	0,5 g NaJ pro Kilogramm.
38	1750	1640	721	4,3	2,5	610	490	82	124	1 g NaJ auf 42 ccm H_2O.

1) Archives intern. de Pharmacodynamie Bd. IV, S. 311, 1898.
2) Ebenda Bd. XVIII, S. 285, 1908.

Mit Rücksicht auf Stoffwechselwirkung des Adrenalins quoad Purine[1]), sowie unter Beziehung auf die oben berichtete Wirkung des Tetrahydronaphthylamins war auch bei dieser Versuchsreihe dem Adrenalin ein Versuch zu widmen (Versuch 39). Ein 1600 g schweres Kaninchen erhält 9,45—10 Uhr 12,0 = 7,5 g Methylalkohol pro Kilogramm in 120 intraperitoneal; sodann 3, 6 und 9 Uhr je 0,001 g Adrenalin subkutan. Nach 24 Stunden Verblutung mit nachstehendem Befund.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuch Nr.	Gewicht	In 100 ccm Blut	Gehirn	Gehirn pro kg	In 100 ccm Muskel	In 100 ccm Leber	Magenwand	Dünndarmwand	Bemerkungen
39	160	667	7,1	4,4	503	450	80 (20)	101	Adrenalin 0,003 g.

Negativ verliefen Versuche mit intravenöser Darreichung von Collargol, Theobromin und Kokain.

Ergebnisse.

Werfen wir einen Blick auf die mitgeteilten Versuche, so fällt zunächst als wichtiges Resultat auf, daß entgegengesetzt zur aprioristischen Anschauung das Gehirn am wenigsten Methylalkohol speichert, somit die bekannten klinischen Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems — homologe Verhältnisse beim Menschen vorausgesetzt — nicht auf andauernde Wirkung großer gespeicherter Alkoholmengen zurückzuführen sind; vielmehr muß man an eine primäre Schädigung, eine besondere Überempfindlichkeit, selbst auf kleine Mengen Methylalkohols hin, denken. Es macht geradezu den Eindruck, als ob kein Organ so wenig Methylalkohol aufnähme wie gerade das Gehirn! Dieser Befund stimmt durchaus zu dem A. Loewys[2]), wonach Methylalkohol in Wasser löslicher ist als in Fetten; die Lipoidlöslichkeit kommt bei seiner Verteilung also gar nicht in Frage, ein Moment, an dem Theorien über Alkoholnarkose fortan nicht gleichgültig vorübergehen dürfen. Einen fördernden Einfluß auf die Befreiung des Gehirns vom Methylalkohol erwiesen die Kombination von Aderlaß und von Ringerlösung, subkutane

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 78, S. 200.

2) A. Loewy, Ebenda Bd. 65.

Zufuhr von Kohle und Hefe. Zu praktischen Versuchen fordern wohl auch die Resultate mit Jodnatrium, Adrenalin und den Alkalien auf. Jedenfalls glaube ich, in den vorstehenden Versuchen die experimentellen Stützen zu einer rationellen Therapie der Vergiftung, an Stelle der bisherigen rein empirischen, erfolgarmen klinischen Maßnahmen, beigebracht zu haben[1].

---

1) Bei obigen Versuchsreihen erfreute ich mich der Mitarbeit von Frl. Dr. Margarete Rawicz.

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Das Schicksal des Chinins im Organismus.

Von

Heinz Hartmann und Loro Zila.

(Mit 14 Kurven.)

Die folgenden Untersuchungen wurden zur Beantwortung der uns vom k. und k. A. O. K. gestellten Fragen, betreffend die Chininresorption und -ausscheidung angestellt. Sie beschäftigen sich demgemäß 1. mit der Ausscheidung des Chinins in Harn und Kot, 2. mit der Chininkonzentration im Blut, 3. mit dem Chiningehalt der Organe. Im letzten Abschnitt wird zusammenfassend mitgeteilt, wie wir uns auf Grund unserer Ergebnisse das Schicksal des Chinins im Organismus vorstellen müssen.

I. Die Ausscheidung des Chinins im Harn und Kot.

Die Untersuchungen wurden angestellt an Patienten der IV. Abteilung des k. und k. Garnisonsspitales 1 (Vorstand: Oberstabsarzt Prof. Dr. Karl Ritter v. Stejskal). Von den Herren Dr. Mayrhofer und Dr. Kofler wurden wir bei unseren Analysen in dankenswerter Weise unterstützt.

Um an einem großen Material Reihenuntersuchungen anstellen zu können, bedurfte es zunächst einer neuen, für diesen Zweck brauchbaren, exakten Methode, da die bisherigen bekannten für Massenuntersuchungen entweder zu zeitraubend oder ganz ungenau sind. Eine solche gravimetrische Methode wurde uns von H. H. Meyer angegeben und von uns in mehr als 2000 quantitativen Harnanalysen als exakt und expeditiv erprobt; sie besteht kurz gesagt in folgendem. Ein aliquoter Teil (in der Regel etwa 150—300 ccm) des gemessenen

Harnes wird mit 5 ccm Ammoniumkarbonat (2n) und 15 ccm Magnesiumsulfat (n) alkalisch gemacht und mit 5 ccm 10%iger Gerbsäure gefällt. Hierauf wird filtriert, der Niederschlag, der das Chinin als Tannat enthält, quantitativ in eine Schale übertragen und durch 1/2 Stunde auf dem Wasserbade unter Zusatz von etwa 5 g Kalziumhydroxyd zersetzt. Dies Zersetzungsgemisch wird dann heiß filtriert, der Niederschlag auf dem Filter mit heißem ammoniakalischen Wasser quantitativ chininfrei gewaschen und das Filtrat mit 100 ccm Äther geschüttelt. 50 ccm des Ätherextraktes werden in einem Wägegläschen abgedampft und der nur aus Chininbase bestehende Rückstand getrocknet und gewogen.

Eine der von uns zur Prüfung der Genauigkeit der Methode ausgeführten Bestimmungen sei hier mitgeteilt. In 1 l Harn wurden 5 mg Chinin. mur. gelöst und die Lösung in zwei Portionen zu je 500 ccm verarbeitet. Diese Mengen liegen in der Größenordnung, mit welcher man es bei Bestimmungen der Chininausscheidung zu tun hat. Auf den Liter Harn berechnet, ergab die erste Analyse 0,0049 g (98%), die zweite 0,0054 g (108%) Chinin. mur.

Der Tagesharn wurde in 4stündigen Mengen, der 12stündige Nachtharn im ganzen verarbeitet. Von jeder Harnportion wurden zur Kontrolle zwei Bestimmungen gemacht.

Die Gesamtausscheidung des Chinins im Harn schwankt, soweit sie quantitativ bestimmbar ist, zwischen 3 und 25% der gegebenen Menge. Sie zeigt starke individuelle Schwankungen, und auch bei demselben Individuum kann die Ausscheidung selbst nach Verabreichung der gleichen Dosis und bei gleicher Applikationsweise erheblich variieren. So fanden wir bei ein und demselben Patienten nach Verabreichung von 0,5 g Chinin. mur. per os auf vollen Magen an 1 Tage 8%, einige Tage später 16% der gegebenen Menge im Harn wieder. Diese Schwankungen sind zum Teil aus der verschiedenen Größe der Harnausscheidung zu erklären, da sich ceteris paribus in der größeren Tagesmenge Harn meist auch mehr Chinin findet, wobei jedoch im verdünnten Harn die Chininkonzentration trotzdem geringer ist.

Zeitlich fällt das Ende der gravimetrisch feststellbaren Ausscheidung im Harn nach einmaliger Darreichung von 0,5 g Chinin. mur. ziemlich regelmäßig in die 28.—32. Stunde; bei Gabe einer entsprechenden Menge Chinin. tannic. ist die Ausscheidung etwas protrahierter, wie schon von Flamini (1) nachgewiesen wurde. Die Ausscheidung beginnt sehr rasch nach der Eingabe und erreicht in der 4.—8. Stunde ihr Maximum, sinkt dann allmählich ab und ist

nach der 32. Stunde in der Regel nur mehr qualitativ nachweisbar, dies allerdings häufig bis zum 6. Tage. Wir haben die Chininausscheidung nach Einverleibung per os und nach intravenöser, intramuskulärer und subkutaner Injektion untersucht. Nennenswerte Unterschiede in der Größe der Ausscheidung nach verschiedener Darreichungsart fanden wir nicht. Doch scheint es, daß nach intravenöser Injektion die Ausscheidung, soweit sie gravimetrisch bestimmt werden kann, etwas früher beendet ist.

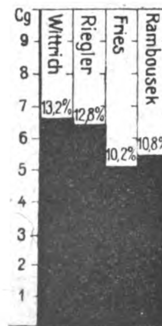


Tabelle 1. Gesamtausscheidung von Chinin im Harn nach Einnahme von 0,5 g Chinin. mur. per os auf nüchternen Magen bei vier gesunden Männern. Auf der Ordinate sind die ausgeschiedenen Chininmengen in cg angegeben. Die beigesetzten Prozentzahlen stellen die ausgeschiedenen Chininmengen in Prozenten der verabreichten dar.

Über die Bedingungen der Resorption gilt, soweit man aus der Ausscheidung im Harn auf sie schließen kann, das Folgende: (Die Resultate im einzelnen sind aus den Tabellen 1 bis 12 ersichtlich, die nur eine Auswahl aus vielen hundert übereinstimmender Untersuchungen darstellen. Die Werte sind als Chinin. mur. berechnet.)



Tabelle 2. Gesamtausscheidung von Chinin im Harn nach Einnahme von 0,5 g Chinin. mur. per os auf vollen Magen bei denselben Versuchspersonen wie bei 1.

Die Resorption der Chininsalze ist nicht abhängig von ihrer Wasserlöslichkeit. So wird das Chinin. tannic., das erst in 800 Teilen kalten Wassers löslich ist, ebenso gut resorbiert wie das Chinin. mur., das zur Lösung nur 34 Teile kalten Wassers braucht (s. Tabellen 1 und 7).

Ebenso ist die Resorption unabhängig von der Darreichungsform; Chinin in Dragees wird ebenso resorbiert wie als Pulver (s. Tabellen 1 und 9).

Gibt man das Chinin per os auf vollen Magen, so wird etwas, nicht wesentlich mehr resorbiert als von dem auf leeren Magen verabreichten (s. Tabellen 1 und 2).

Die Azidität des Magensaftes ist ohne Einfluß auf die Resorption des Chinins (s. Tabellen 1 und 10).

Eine einmalige größere Gabe von Chinin wird relativ rascher resorbiert als kleinere, refracta dosi dargereichte (s. Tabellen 2 und 11).

Eine Chiningewöhnung im Sinne einer verminderten Ausscheidung im Harn nach längerem Gebrauch, wie sie

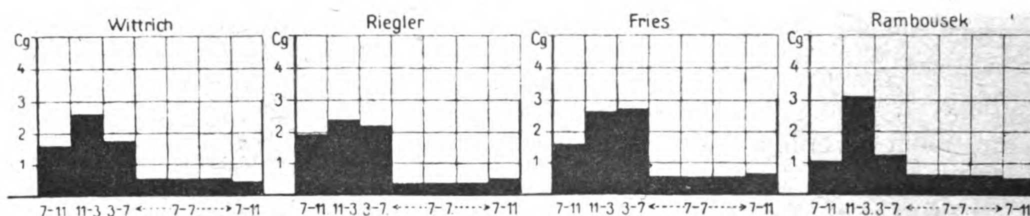


Tabelle 3. Zeitlicher Verlauf der Chininausscheidung von Versuchsreihe 2. Auf der Abszisse sind die Ausscheidungszeiten in Stunden eingetragen.

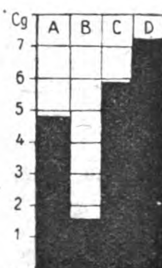


Tabelle 4. Gesamtausscheidung von Chinin im Harn nach intravenöser Injektion von 0,5 g Chinin. mur. bei zwei Gesunden (A, B) und zwei Malariakranken (C, D), die schon seit über sechs Monaten in Chininbehandlung stehen.



Tabelle 5. Gesamtausscheidung von Chinin im Harn nach intramuskulärer Injektion von 0,5 g Chinin. mur. bei zwei Gesunden (A, B) und zwei chininbehandelten Malariakranken (C, D).

von mehreren Autoren behauptet wurde, konnte von uns nicht festgestellt werde (s. Tabellen 1, 4, 5, 6 und 12). (Dazu ausführlicher: Hartmann und Zila 2.)

Die Ausscheidung durch den Kot nach Darreichung von 0,5 g Chinin. mur. beträgt 7—10 % (s. Tabelle 13). Diese Menge setzt sich zusammen aus dem nicht resorbierten Anteil und dem aus der Zirkulation in den Verdauungstrakt ausgeschiedenen Teil, da, wie wir an Tierversuchen zeigen konnten, sich auch nach intravenöser Injektion Chinin im Magen-Darminhalt findet; bei anderen Alkaloiden,

wie dem Morphium, war eine solche Ausscheidung in den Verdauungstrakt schon früher bekannt. Ein geringer Chininanteil scheint, wie aus dem bitteren Geschmack geschlossen wurde, durch die Speicheldrüsen ausgeschieden zu werden.



Tabelle 6. Gesamtausscheidung von Chinin im Harn nach subkutaner Injektion bei zwei Gesunden (A, B) und bei zwei chininbehandelten Malariakranken (C, D).

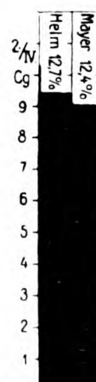


Tabelle 7. Gesamtausscheidung von Chinin im Harn nach Einnahme von 2 g Chinin. tannic. (entsprechend 0,73 g Chinin. mur.) bei zwei Gesunden auf nüchternen Magen.

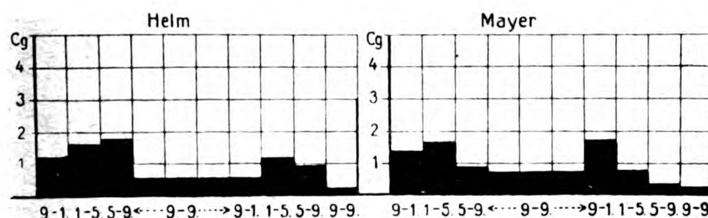


Tabelle 8. Zeitlicher Verlauf der Chininausscheidung von Versuchsreihe 7. Auf der Abszisse sind die Ausscheidungszeiten in Stunden eingetragen.

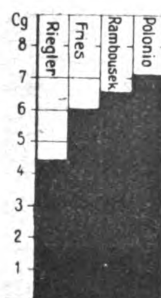


Tabelle 9. Gesamtausscheidung von Chinin im Harn nach Einnahme von 0,5 g Chinin. mur. dragiert auf nüchternen Magen.

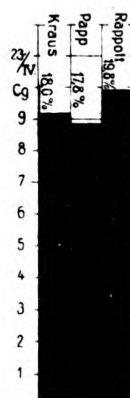


Tabelle 10. Gesamtausscheidung von Chinin im Harn nach Einnahme von 0,5 g Chinin. mur. auf nüchternen Magen bei drei anaziden Patienten.

Es ergibt sich somit, daß von der dargereichten Chininmenge 15—35% unverändert im Harn und Kot den Organismus verlassen.

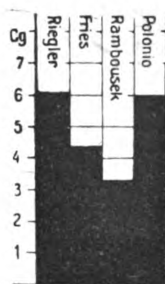


Tabelle 11. Gesamtausscheidung von Chinin im Harn nach Einnahme von je 0,25 g Chinin. mur. um 7 Uhr früh und um 7 Uhr abends auf vollen Magen.

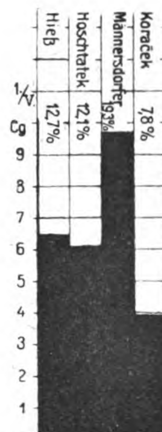


Tabelle 12. Gesamtausscheidung von Chinin im Harn nach Einnahme von 0,5 g Chinin. mur. per os auf nüchternen Magen bei vier chininbehandelten Malariakranken.

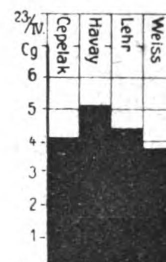


Tabelle 13. Gesamtausscheidung von Chinin im Stuhl nach Einnahme von 0,5 g Chinin. mur.

II. Das Chinin im Blut.

Zur quantitativen Bestimmung des Chinins im Blut konnte eine gravimetrische Methode nicht zur Anwendung kommen. Denn da ein und demselben Patienten innerhalb weniger Stunden wiederholt Blut entnommen werden mußte, konnte das Volumen der einzelnen Entnahme nur sehr klein bemessen werden, so daß die zu bestimmenden Werte unterhalb der gravimetrisch feststellbaren Größenordnung lagen. Um auch diese minimalen Mengen bestimmen zu können, arbeiteten wir uns eine optische Methode aus, welche auf der Tatsache beruht, daß Chinin in an ultravioletten Strahlen reichem Licht noch in sehr verdünnter Lösung (bei unserem Fluoreszenzapparat als saures schwefelsaures Salz bis zu 1 : 50000000) an seiner blauen Fluoreszenz zu erkennen ist. Bei dem von uns verwendeten, von Heimstädt konstruierten Apparat, der zur qualitativen und quantitativen Bestimmung verschiedener Drogen von R. Wasicky zum ersten Male verwendet wurde, dient als Lichtquelle eine elektrische Bogenlampe, deren Licht durch in Quarzküvetten hintereinandergeschaltete Lösungen von Nitrosodimethylanilin und Kupfersulfat und durch Uviolglas fil-

triert wurde. Vom sichtbaren Teil des Spektrums enthält dies so filtrierte Licht nur wenige blaue und violette Strahlen und ist relativ reich an ultravioletten.

Die Fluoreszenz des Chinins ist der Konzentration der Lösung nicht proportional und eine quantitative Bestimmung auf Grund der Fluoreszenz nicht in allen Größenordnungen gleich genau; doch ergeben bei den Mengen der Lösung und den Verdünnungen, mit welchen man es bei den Bestimmungen aus dem Blut zu tun hat, schon Veränderungen des Chiningehaltes um Millionstel bis Hunderttausendstel Gramm deutlich wahrnehmbare Unterschiede der Intensität der Fluoreszenz. Die quantitative Bestimmung kann daher hier hinlänglich genau durch Vergleich der Fluoreszenz mit derjenigen von Lösungen von bestimmtem Chiningehalt erfolgen.

Die Genauigkeit dieser Methode wurde auch gravimetrisch kontrolliert; einige dieser Kontrollen sind in Tabelle 14 zusammengefaßt. Die Werte rechts auf der Tabelle sind nicht direkt als solche bestimmt, sondern aus viel geringeren, innerhalb der genau bestimmbaren Größenordnung liegenden und durch Verarbeitung eines aliquoten Teiles gewonnenen errechnet.

Tabelle 14.

In vier chininhaltigen Blutproben, die sowohl gravimetrisch als auch mittels der Fluoreszenzmethode quantitativ bestimmt wurden, fanden sich:

Gravimetrisch bestimmt	Mittels der Fluoreszenzmethode bestimmt
I. Blutprobe 0,0052 g	I. Blutprobe 0,0050 g
II. » 0,0037 »	II. » 0,0038 »
III. » 0,0041 »	III. » 0,0043 »
IV. » 0,0048 »	IV. » 0,0043 »

Ein einfacher alkoholischer Auszug des Blutes ist für diese Methode nicht zu verwenden, da ein solcher im Lichte unseres Apparates stark fluoresziert, auch wenn er aus chininfreiem Blut gewonnen wurde; diese starke Fluoreszenz zeigt das normale Blut auch bei Verarbeitung nach mehreren anderen Methoden. Nach einigen Versuchen mit einer Gerbsäuremethode analog jener, welche von uns zur Verarbeitung des Harnes angewendet wurde, entschieden wir uns zur Verarbeitung des Blutes für die Methode von Stas-Otto, da sie genauere Resultate gibt und das Endprodukt bei Verarbeitung chininfreien Blutes nur sehr schwach fluoresziert. Diese geringe Fluoreszenz muß bei Bestimmungen aus chininhaltigem Blut in Abzug

gebracht werden. Der als Endprodukt der Methode Stas-Otto gewonnene Ätherrückstand wird von uns in stark schwefelsaurem Wasser aufgenommen und so das Chinin als saures schwefelsaures Salz bestimmt, da das Chinin. bisulphuric. das am stärksten fluoreszierende Chininsalz ist; natürlich sind auch die Vergleichslösungen mit diesem Salz hergestellt.

Das Blut wurde nach intravenöser und intramuskulärer Injektion und nach peroraler Einverleibung des Chinins untersucht. Als Dosis wählten wir 0,5 g Chinin. mur.; nur in einer Versuchsreihe (Tabelle 21) wurde 1 g gegeben. Wir verabfolgten das Chinin jedesmal an vier bis sechs Patienten auf einmal und entnahmen dann in bestimmten Zeitintervallen je 10 ccm Blut und zwar zur Kontrolle immer gleichzeitig bei zwei Patienten.

Es zeigte sich, daß die erreichten Konzentrationen des Chinins und die Dauer seines Verbleibens im Blute bei verschiedener Darreichungsart wesentlich verschieden sind.

Die höchsten Konzentrationen werden nach intravenöser Injektion erreicht (s. Tabellen 15 und 16). Doch sind schon nach 5 Minuten 60—90% der injizierten Menge aus dem Blute verschwunden. Dann sinkt der Chininspiegel immer langsamer, bis schließlich 8 Stunden nach der Injektion überhaupt kein Chinin im Blute nachweisbar ist, d. h. daß im Gesamtblut weniger als 5 mg der Chininbase enthalten sind. Es zeigte sich ferner, daß auch im Blute die Schwankungen des Chiningehaltes beträchtlich sind.

Tabelle 15.

Der Chiningehalt des Blutes nach intravenöser Injektion von 0,5 g Chinin. mur. bei vier Patienten (A—D).

Patient	Seit der Injektion verflossene Zeit	Gefundene Menge Chinin, berechnet auf das Gesamtblut, in Prozent der gegebenen Menge
A	22 Minuten	9,5
B	23 »	9,5
C	40 »	5,6
D	43 »	3,1
A	1 Stunde	8,5
B	2 Stunden	3,1
C	8 »	—
D	8 »	—

Über die Konzentration des Chinins im Blute nach intravenöser Injektion wurden auch am Hunde Untersuchungen angestellt. Sie

Tabelle 16.

Der Chiningehalt des Blutes nach intravenöser Injektion von 0,5 g Chinin. mur. bei vier Patienten (A—D).

Patient	Seit der Injektion verflossene Zeit	Gefundene Menge Chinin, berechnet auf das Gesamtblut, in Prozent der gegebenen Menge
A	5 Minuten	45
B	5 »	15,6
C	30 »	9,7
D	30 »	12
A	1 Stunde	4,9
B	1 »	4,9
C	2 Stunden	?
D	2 »	4,9
C	8 »	1,2
D	8 »	—
B	10 »	—

hatten dieselben Ergebnisse wie die am Menschen. Auch hier das schnelle Absinken bis zum Nullpunkt, der entsprechend der geringeren Dosis (0,05 g Chinin. mur.) sogar schon nach 1 Stunde erreicht ist (s. Tabellen 17 und 18).

Tabelle 17: Versuch am Hund.

Der Chiningehalt des Blutes nach intravenöser Injektion von 0,05 g Chinin. mur.

Seit der Injektion verflossene Zeit	Gefundene Menge Chinin, berechnet auf das Gesamtblut, in Prozent der injizierten Menge
3 Minuten	7,6
18 »	3,6
33 »	3,6
1 Stunde	—
2 Stunden	—

Tabelle 18: Versuch am Hund.

Der Chiningehalt des Blutes nach intravenöser Injektion von 0,05 g Chinin. mur.

Seit der Injektion verflossene Zeit	Gefundene Menge Chinin, berechnet auf das Gesamtblut, in Prozent der injizierten Menge
2 Minuten	15,5
16 »	9,4
1 Stunde	—
2 Stunden	—

Nach intramuskulärer Injektion (Tabelle 19) ist beim Menschen ebenso wie nach intravenöser das Chinin. mur. durch höchstens 8 Stunden im Blute nachweisbar. Die höchsten erreichten Konzentrationen bleiben hinter den nach intravenöser Injektion gefundenen bedeutend zurück.

Tabelle 19.

Der Chiningehalt des Blutes nach intramuskulärer Injektion von 0,5 g Chinin. mur. bei vier Patienten (A—D).

Patient	Seit der Injektion verflossene Zeit	Gefundene Menge Chinin, berechnet auf das Gesamtblut, in Prozent der gegebenen Menge
A	23 Minuten	4,8
B	23 »	1,2
C	38 »	1,2
D	37 »	0,5
B	55 »	1,2
A	1 Stunde	0,5
A	2 Stunden	1,2
D	6 »	—
B	8 »	—

Gibt man das Chinin per os (Tabellen 20 und 21), so wird ein annähernd konstanter Chininspiegel erzielt, der aber 3% der gegebenen Menge nicht übersteigt. Das Chinin hält sich bei dieser Applikationsart viel länger im Blute, als nach intravenöser und intramuskulärer Injektion, durchschnittlich bis zur 25. Stunde. Wenn man die doppelte Dosis (1 g) gibt (Tabelle 21), findet man prozen-

Tabelle 20.

Der Chiningehalt des Blutes nach peroraler Verabreichung von 0,5 g Chinin. mur. bei sechs Patienten (A—F).

Patient	Seit der Einnahme verflossene Zeit	Gefundene Menge Chinin, berechnet auf das Gesamtblut, in Prozent der gegebenen Menge
A	30 Minuten	2,4
B	30 »	2,9
C	1 Stunde	2,4
D	1 »	2,4
E	2 Stunden	1,2
F	2 »	1,2
D	4 »	2,4
E	4 »	2,4
E	10 »	2,4
A	26 »	—

tuell weniger, absolut genommen etwas mehr im Blute wieder. Das Chinin verschwindet aber etwa nach derselben Zeit aus dem Kreislauf wie nach Verabreichung der kleineren Dosis.

Tabelle 21.
Der Chiningehalt des Blutes nach peroraler Darreichung von 1 g Chinin. mur. bei fünf Patienten (A—E).

Patient	Seit der Einnahme verflossene Zeit	Gefundene Menge Chinin, berechnet auf das Gesamtblut, in Prozent der gegebenen Menge
A	30 Minuten	0,9
B	30 »	1,2
C	1 Stunde	1,2
D	1 »	2,4
E	2 Stunden	2,4
A	7 »	0,6
B	7 »	1,2
C	9 »	1,2
D	9 »	0,6
E	25 »	0,6
C	25 »	—

Die Chininkonzentrationen nach peroraler Gabe im Vergleich zu jener nach intravenöser Injektion derselben Dosis zeigen die beiden Kurven auf Tabelle 22.

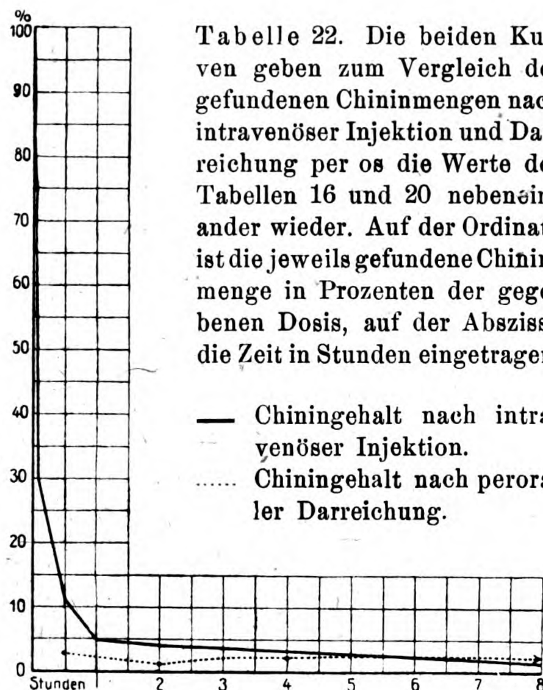


Tabelle 22. Die beiden Kurven geben zum Vergleich der gefundenen Chininmengen nach intravenöser Injektion und Darreichung per os die Werte der Tabellen 16 und 20 nebeneinander wieder. Auf der Ordinate ist die jeweils gefundene Chininmenge in Prozenten der gegebenen Dosis, auf der Abszisse die Zeit in Stunden eingetragen.

—— Chiningehalt nach intravenöser Injektion.
...... Chiningehalt nach peroraler Darreichung.

Über die Verteilung des Chinins auf Blutkörperchen und Plasma konnten wir bisher nur eine Bestimmung ausführen. Es fanden sich auf 1 ccm Plasma 0,0000083 g Chininbase, auf 1 ccm Blutkörperchen 0,000005 g Chininbase. Es scheint also, daß eine hauptsächliche Fixierung an die Erythrocyten, wie sie Gaglio annimmt, keineswegs stattfindet, daß aber auch andererseits nicht, wie Giemsa und Schaumann (3) meinen, die Blutkörperchen von Chinin völlig frei sind.

III. Der Chiningehalt der Organe.

Die Verteilung des Chinins in den Organen wurde an Hunden untersucht. Die Tiere wurden einige Zeit nach der Injektion getötet und die entnommenen Organe nach Stas-Otto verarbeitet. Die quantitative Bestimmung geschah hier gravimetrisch. In einem Falle wurde in keinem der Organe Chinin gefunden. Sonst fand es sich regelmäßig in Leber, Milz, Nieren, bisweilen in den Lungen, und (auch nach intravenöser Injektion) im Magen. Es handelt sich dabei um sehr geringe Mengen, die in allen Organen zusammen höchstens 5% der gegebenen Dosis betragen. Die bei einer solchen Untersuchung gefundenen Werte ersieht man aus Tabelle 23.

Tabelle 23: Hund, 6200 g Gewicht.

6 Uhr abends intravenöse Injektion einer 1 g Base entsprechenden Menge Chinin. tannic. Am nächsten Morgen wird der Hund tot aufgefunden.

Organ	Menge des gefundenen Chinins als Base
Lungen	0,0112 g
Herz	—
Mageninhalt	0,0058 g
Leber	0,0120 »
Galle	—
Milz	0,0044 g
Nieren	0,0128 »
118 g Muskeln	0,0012 ??
Gehirn	—
Rückenmark	—

Giemsa und Schaumann (4), welche die verarbeiteten Organe allerdings nur qualitativ geprüft haben, fanden außer in Leber, Milz und Nieren eine positive Reaktion auch in Nebennieren und Pankreas, die von uns nicht untersucht wurden, und in einigen Fällen im Gehirn und in der Gallenblase.

IV. Das Schicksal des Chinins im Organismus.

Die schon von zahlreichen Forschern gefundene Tatsache, daß die quantitativ bestimmbare Ausscheidung des Chinins in Harn und Kot höchstens 40% der gegebenen Menge beträgt und am 2. Tage beendet ist, wurde von uns bestätigt. Die Mengen, die nach dieser Zeit, wie wir allerdings sahen, oft noch bis zum 6. Tage, im Harn qualitativ mit Jodquecksilberkalium nachweisbar sind, betragen nur wenige Prozent und können daher hier unberücksichtigt bleiben. Es liegt nahe, für die restlichen etwa 60% eine Zerstörung im Organismus anzunehmen. Diese Annahme wird noch wahrscheinlicher gemacht durch die Ergebnisse unserer quantitativen Bestimmungen des Chiningehaltes der Organe, die überraschend niedrige Werte ergaben, so daß von einer nennenswerten Speicherung des Chinins in den Organen, wenigstens soweit sie von uns untersucht wurden, nicht wohl die Rede sein kann. Zur Beantwortung der Frage, wo diese Zerstörung des Chinins hauptsächlich und überhaupt stattfindet, konnten von uns nur wenige Versuche angestellt werden. Versuche mit Chinin, das einem Leberbrei zugesetzt und durch 24 Stunden bei 37° C gehalten wurde, verliefen negativ, d. h. es fand keine Zerstörung statt. Ebenso ergaben Versuche über eine etwaige Zerstörung des Chinins im Blute, das unter Luftdurchströmung längere Zeit bei Brutschranktemperatur gehalten wurde für eine Zerstörung keinen Anhaltspunkt. Hiermit bestätigen wir nur die Ergebnisse der Untersuchungen von Plehn (5), der bei dieser Versuchsanordnung auch keine Zerstörung nachweisen konnte. Dagegen gelang es Plehn (6), zu zeigen, daß bei Durchströmung der Leber mit einem Ringer-Blutgemisch sich von dem zugesetzten Chinin nur etwa ein Drittel in der Leber und dem getrennt verarbeiteten Ringer-Blutgemisch zusammen wieder findet, d. h. also, daß etwa zwei Drittel in der Leber zerstört werden.

Praktisch ist die Frage am wichtigsten, in welchen Mengen und wie lange das Chinin im Blute kreist. Sie wurde von uns dahin beantwortet, daß man hier je nach der Art der Darreichung zwei Typen unterscheiden kann; den einen stellt das Chinin nach intravenöser (und intramuskulärer) Injektion dar, den anderen sein Verhalten nach Einnahme per os.

Im ersten Falle sahen wir ein anfangs rapides, dann immer langsameres Absinken bis zum Nullpunkt, der bei Injektion von 0,5 g Chinin. mur. etwa nach 8 Stunden erreicht ist. Im anderen Falle einen niedrigeren, aber konstanten Chininspiegel, der sich aber durch ungefähr 24 Stunden im Blute erhält. In beiden

Fällen ist aber das Chinin im Blute durch längere Zeit deutlich nachweisbar, so daß es nicht notwendig erscheint, für die Chininwirkung auf die Malariaplasmodien eine Beschränkung auf die inneren Organe anzunehmen.

Literatur.

1. Flamini, Atti 1906. — 2. Hartmann und Zila, Münch. med. Wochenschrift 1917. — 3. Giemsa und Schaumann, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907. — 4. Dieselben, Ebenda. — 5. Plehn, Ebenda. — 6. Derselbe, Ebenda. — 7. Wasicky, R., Verhandlg. der 85. Vers. Deutscher Naturf. u. Ärzte in Wien 1913; ferner Pharmazeut. Post 1913.

VIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Pharmakologische Untersuchungen über Dichloräthylen als Narkotikum.

Von

Dr. **Hermann Wittgenstein,**

Assistent der II. medizinischen Klinik in Wien.

(Mit Tafel.)

Schon vor längerer Zeit (1907) hat Villinger[1]) über einige wenige Narkoseversuche an Hunden und Kaninchen mit Dichloräthylen als Narkotikum berichtet; ferner haben Lehmann[2]) und seine Schüler bei dem Studium der Giftigkeit gechlorter Kohlenwasserstoffe der Fettreihe Versuche an Katzen über die Giftigkeit des Dichloräthylen angestellt und eine geringere Empfindlichkeit der Tiere gegen Dämpfe von Dichloräthylen als gegen Chloroform gefunden. Die beobachteten Vergiftungssymptome waren die einer Normalnarkose.

Das Dichloräthylen hat eine Dichte von 1,29, einen Siedepunkt von 55°, ist sehr beständig gegen Licht, Feuchtigkeit, Alkalien und ist unbrennbar. Um das Präparat in möglichst reinem Zustand verwenden zu können, wurde es destilliert, der Vorlauf weggegossen und nur derjenige Teil zur Verwendung aufbewahrt, der bei einer Temperatur von 55—57° überging.

I. Feststellung der Grenzkonzentration des Narkotikums.

Bei der Anstellung der Versuche zur Prüfung der narkotischen Wirkung wurden verschiedene Tiere (Mäuse, Meerschweinchen, Katzen, Kaninchen, Hunde und Affen) verwendet. Bei kleinen Tieren (Mäuse und Meerschweinchen) wurde nach Straub in der Weise vorgegangen,

1) Villinger, Arch. f. Chir. Bd. 83, 1907.
2) Lehmann, Arch. f. Hyg. Bd. 74, 1911.

daß die Tiere in einen Glaszylinder von bekanntem Volumen gebracht wurden, der oben durch eine Glasplatte verschlossen war; dieselbe trug in der Mitte eine Öffnung, welche ein Korkstöpsel verschloß, durch den mittels Pravazscher Spritze eine abgemessene Menge des Narkotikums in das Gefäß eingeführt wurde Die Tabellen illustrieren den Verlauf der Narkose, die mit dem Narkotikum in verschiedensten Konzentrationen sowohl bei Mäusen als bei Meerschweinchen erzielt wurde.

Aus den Tabellen geht hervor, daß die narkotisierende Dosis des Dichloräthylen bei weißen Mäusen 0,0395 g in 1 l Luft, d. i. 0,896 Volumprozent bei 0° Temperatur und 0,977 Volumprozent bei 20° Temperatur und 760 mm Barometerdruck beträgt.

Als tödliche Dosis ergaben die Versuche an der gleichen Tierart 0,0762 g in 1 l Luft, d. i. 1,427 Volumprozent bei 0° und 2,170 Volumprozent bei 20° Temperatur und 760 mm Barometerdruck.

Zum Vergleich wurden Versuche mit Chloroform angestellt, die als narkotisierende Dose 0,0165 g in 1 l Luft, d. i. 0,309 Volumprozent bei 0° und 0,438 Volumprozent bei 20° Temperatur und 760 mm Barometerdruck und als tödliche Dosis 0,0429 g in 1 l Luft, d. i. 0,803 Volumprozent bei 0° und 0,928 Volumprozent bei 20° Temperatur und 760 mm Barometerdruck ergaben.

Bei den Versuchen an Meerschweinchen fand ich als narkotisierende Dosis für Dichloräthylen 0,0564 g in 1 l Luft, d. i. 1,301 Volumprozent bei 0° und 1,738 Volumprozent bei 20° Temperatur und 760 mm Barometerdruck. Die tödliche Dosis wurde mit 0,1552 g in 1 l Luft, d. i. 3,582 Volumprozent bei 0° und 3,831 Volumprozent bei 20° Temperatur und 760 mm Barometerdruck bestimmt.

Auch bei dieser Gattung von Tieren wurden Vergleichsversuche mit Chloroform unternommen, die als narkotisierende Dosis 0,0330 g in 1 l Luft, d. i. 0,618 Volumprozent bei 0° und 0,794 Volumprozent bei 20° Temperatur und 760 mm Barometerdruck und als tödliche Dosis 0,0826 g in 1 l Luft, d. i. 1,54 Volumprozent bei 0° und 1,459 Volumprozent bei 20° Temperatur und 760 mm Barometerdruck ergaben.

Bemerkenswert erscheint, daß sich die Tiere, an die Luft gebracht, sehr rasch erholten; weiters mag betont werden, daß die mit Dichloräthylen einmal narkotisierten Tiere wiederholt Narkosen mit demselben Narkotikum ohne irgendwelche folgende Schädigungen ausgesetzt werden konnten. Diejenigen Tiere dagegen, die einmal mit Chloroform narkotisiert waren, zeigten eine Überempfindlichkeit bei einer neuerlichen Chloroformnarkose, indem sie nach

Tabelle 1.

Versuche mit weißen Mäusen. Narkotikum: Dichloräthylen.
Narkotisierende Dosen.

Nr.	Tiergewicht in g	Versuchsdauer	Gehalt pro Liter in g	Gleichgewichtsstörungen nach	Liegenbleiben nach	Leichte Narkose nach	Tiefe Narkose nach	Symptome während des Versuchs
I	16,5	2^{h} 10′	—	—	—	—	—	Kontrolle.
II	17	2^{h} 10′	0,0282	—	—	—	—	—
III	17,5	2^{h} 10′	0,0310	—	—	—	—	—
IV	16,5	2^{h} 10′	0,0338	—	—	—	—	—
V	18	2^{h} 10′	0,0368	1^{h} 50′	—	—	—	—
VI	17,5	2^{h} 10′	0,0395	40′	50′	1^{h} 25′	2^{h}	—
VII	16	2^{h} 10′	0,0423	35′	45′	1^{h} 30′	2^{h}	Nach 30′ heftige Zuckungen der rechten unteren Extremität.
VIII	15,5	2^{h} 10′	0,0451	20′	30′	1^{h} 15′	2^{h}	Nach 30′ heftige Krämpfe.
IX	17,5	2^{h} 10′	0,0479	15′	20′	45′	2^{h}	Keine Krämpfe.
X	18	2^{h} 10′	0,0508	10′	20′	40′	1^{h} 20′	Nach 20′ heftigste Krämpfe.

Tabelle 2.

Versuche mit weißen Mäusen. Narkotikum: Dichloräthylen.
Tödliche Dosen.

Nr.	Tiergewicht in g	Versuchsdauer	Gehalt pro Liter in g	Gleichgewichtsstörungen nach	Liegenbleiben nach	Leichte Narkose nach	Tiefe Narkose nach	Exitus	Symptome während des Versuchs
I	17	1^{h} 50′	—	—	—	—	—	—	Kontrolle.
II	16,5	1^{h} 50′	0,0704	—	4′	—	—	—	Sehr frequente Atmung.
III	15,5	1^{h} 50′	0,0762	—	4′	20′	30′	1^{h} 50′	Tiefe, zeitweise unregelmäßige Atmung. 7 Uhr tot.
IV	17	1^{h} 50′	0,0874	2′	4′	—	—	—	—
V	18	1^{h} 50′	0,0874	—	4′	10′	12′	30′	Nach 15′ stoßweise Atmung, unregelmäßige Atmung nach 15′, agonale Zuckungen, nach 30′ tot.
VI	17,5	1^{h} 50′	0,0931	3′	4′	8′	10′	1^{h}	Nach 30′ stoßweiße Atmung, nach 35′ aussetzende Atmung, nach 1 Stunde tot.
VII	16,5	1^{h} 50′	0,0987	5′	6′	—	33′	35′	—
VIII	17	1^{h} 50′	0,1044	4′	5′	—	30′	—	—
IX	18	1^{h} 50′	0,1100	4′	8′	—	30′	1^{h} 17′	—
X	17,5	1^{h} 50′	0,1288	4′	—	—	5′	10′	Sehr frequente stoßweise Atmung.

Tabelle 3.

Versuche mit weißen Mäusen. Narkotikum: Chloroform.
Narkotisierende Dosen.

Nr.	Tiergewicht in g	Versuchsdauer	Gehalt pro Liter in g	Gleichgewichtsstörungen nach	Liegenbleiben nach	Leichte Narkose nach	Tiefe Narkose nach	Symptome während des Versuchs
I	15,5	1h 40′	—	—	—	—	—	Kontrolle.
II	17	1h 40′	0,0033	—	—	—	—	—
III	16,5	1h 40′	0,0066	—	—	—	—	—
IV	16	1h 40′	0,0098	43′	—	—	—	—
V	17,5	1h 40′	0,0132	40′	—	—	—	Nach 1h 30′ sehr frequente Atmung, das Tier bleibt zeitweise liegen, kann sich aber wieder erheben.
VI	18	1h 40′	0,0165	40′	1h	1h 10′	—	—
VII	17	1h 40′	0,0198	10′	20′	30′	1h	—
VIII	16,5	1h 40′	0,0231	10′	40′	1h	1h 20′	—
IX	17	1h 40′	0,0261	20′	—	1h	10′	—
X	18,5	1h 40′	0,0297	22′	30′	—	40′	—

Tabelle 4.

Versuche mit weißen Mäusen. Narkotikum: Chloroform.
Tödliche Dosen.

Nr.	Tiergewicht in g	Versuchsdauer	Gehalt pro Liter in g	Gleichgewichtsstörungen nach	Liegenbleiben nach	Leichte Narkose nach	Tiefe Narkose nach	Exitus	Symptome während des Versuchs
I	15	1h 30′	0,0396	4′	15′	20′	—	—	—
II	17	1h 30′	0,0429	3′	9′	15′	20′	—	Nach 24h tot.
III	16,5	1h 30′	0,0462	2′	3′	5′	9′	35′	Nach 7′ sehr frequente Atmung.
IV	18	1h 30′	0,0495	3′	4′	8′	12′	42′	—
V	16	1h 30′	0,0528	2′	3′	4′	6′	40′	Nach 6′ unregelmäßige, stoßweise Atmung.
VI	18	1h 30′	0,0568	3′	4′	5′	8′	1h 15′	Nach 10′ Tier aus der Narkose erwacht, nach 2′ bleibt das Tier wieder narkotisiert liegen.

Tabelle 5.

Versuche mit Meerschweinchen. Narkotikum: Dichloräthylen.
Narkotisierende Dosen.

Nr.	Tiergewicht in g	Versuchsdauer	Gehalt pro Liter in g	Gleichgewichtsstörungen nach	Liegenbleiben nach	Leichte Narkose nach	Tiefe Narkose nach	Symptome während des Versuchs
I	120	1 h	—	—	—	—	—	Kontrolle.
II	112	1 h	0,0282	—	—	—	—	—
III	125	1 h	0,0423	45′	—	—	—	—
IV	120	1 h	0,0564	25′	30′	45′	—	—
V	140	1 h	0,0727	10′	15′	25′	45′	5 h 55′ heftige Krämpfe in den unteren Extremitäten.
VI	135	1 h	0,0846	5′	13′	20′	40′	5 h 45′ zeitweise heftige Krämpfe in den unteren Extremitäten.
VII	120	1 h	0,0987	3′	13′	20′	35′	5 h 30′ zeitweise Krämpfe.
VIII	115	1 h	0,1129	3′	10′	15′	35′	5 h 45′ krampfhafte Zukkungen.
IX	120	1 h	0,1269	2′	10′	15′	30′	—
X	130	1 h	0,1411	2′	7′	10′	25′	5 h 37′ Krämpfe in den Extremitäten.

Tabelle 6.

Versuche mit Meerschweinchen. Narkotikum: Dichloräthylen.
Tödliche Dosen.

Nr.	Tiergewicht in g	Versuchsdauer	Gehalt pro Liter in g	Gleichgewichtsstörungen nach	Liegenbleiben nach	Leichte Narkose nach	Tiefe Narkose nach	Exitus	Symptome während des Versuchs
I	125	60′	—	—	—	—	—	—	Kontrolle.
II	130	60′	0,1411	10′	20′	25′	40′	—	—
III	112	60′	0,1552	10′	15′	20′	40′	60′	Nach 15′ heftige Krämpfe in den Extremitäten.
IV	120	60′	0,1693	5′	8′	10′	12′	20′	—
V	125	60′	0,1833	5′	10′	12′	15′	25′	—
VI	135	60′	0,1975	8′	12′	18′	20′	30′	—

Tabelle 7.

Versuche mit Meerschweinchen. Narkotikum: Chloroform.
Narkotisierende Dosen.

Nr.	Tiergewicht in g	Versuchsdauer	Gehalt pro Liter in g	Gleichgewichtsstörungen nach	Liegenbleiben nach	Leichte Narkose nach	Tiefe Narkose nach	Symptome während des Versuchs
I	120	1h	—	—	—	—	—	Kontrolle.
II	125	1h	0,0330	30′	40′	55′	—	—
III	118	1h	0,0396	10′	12′	20′	25′	—
IV	135	1h	0,0462	10′	15′	18′	25′	—
V	125	1h	0,0528	10′	15′	20′	25′	—
VI	115	1h	0,0594	8′	12′	15′	20′	—
VII	120	1h	0,0660	8′	10′	15′	18′	—

Tabelle 8.

Versuche mit Meerschweinchen. Narkotikum: Chloroform.
Tödliche Dosen.

Nr.	Tiergewicht in g	Versuchsdauer	Gehalt pro Liter in g	Gleichgewichtsstörungen nach	Liegenbleiben nach	Leichte Narkose nach	Tiefe Narkose nach	Exitus	Symptome während des Versuchs
I	120	40′	—	—	—	—	—	—	Kontrolle.
II	140	40′	0,0396	10′	15′	18′	20′	—	—
III	125	40′	0,0660	5′	8′	10′	15′	—	—
IV	130	40′	0,0826	2′	5′	5′	8′	10′	—
V	112	40′	0,0892	2′	6′	6′	8′	10′	—
VI	120	40′	0,0958	3′	6′	8′	16′	30′	Nach 10′ unregelmäßige Atmung.
VII	135	40′	0,1024	3′	5′	6′	10′	30′	Nach 10′ unregelmäßige Atmung.

kürzester Zeit auch auf allerkleinste Dosen desselben Narkotikums rasch zugrunde gingen.

Die in großer Anzahl an größeren Tieren (Kaninchen, Katzen, Hunden und Affen) mittels Tropfmethode auf den Narkosekorb ausgeführten Narkosen ergaben, daß die Tiere meist ohne merkliches Exzitationsstadium einschliefen. Die Narkose war in den meisten Fällen eine ruhige, nur bei manchen Tieren, insbesondere dann, wenn

die Narkose nicht tief und nur unvollständig war, stellten sich Muskelzuckungen ein, die anfangs in fibrillären Kontraktionen, dann in Laufbewegungen, später in rhythmischen Zusammenziehungen der Bauch- und Rumpfmuskulatur und endlich in Streckstößen der Extremitäten bestanden. Bei diesen Krämpfen schien das Zwerchfell nicht beteiligt gewesen zu sein, die Atmung blieb gleichmäßig ruhig. Die eben beschriebenen Krämpfe und Muskelzuckungen waren durch Vertiefung der Narkose oder durch subkutane Morphindarreichung rasch zu kupieren und fehlten bei Versuchen mit vorher morphinisierten Tieren.

Die Narkose dieser größeren Tiere wurde bei künstlicher Atmung mittels des Meyerschen Atmungsapparates durchgeführt und zwar derart, daß dem zuführenden Schenkel der Trachealkanüle eine etwa 2,5 l fassende, mit einem doppelt durchbohrten Kautschukstöpsel versehene Flasche vorgeschaltet war, aus welcher in bequemer Weise durch Verdrängung mittels 30%iger Kalziumchloridlösung ein beliebiger Teil des narkotisierenden Gasgemenges in eine vorher mittels eines Niveaugefäßes evakuierte, mit zwei Hähnen versehene Meßbürette gefüllt werden konnte. Die volumetrische Bestimmung des in dem aufgefangenen Gasgemenge enthaltenen Dichloräthylen erfolgte nach einer von Kurt H. Meyer ausgearbeiteten und mir zur Verfügung gestellten Methode; dieselbe sei im Folgenden beschrieben:

Die oben erwähnte Bürette steht mit einem Niveaugefäß in Verbindung; als Absperrflüssigkeit dient 30%ige Kalziumchloridlösung, in welcher im Gegensatz zu Wasser das Dichloräthylen nahezu unlöslich ist; die Bürette selbst umgibt ein Mantel, der mit Wasser von Zimmertemperatur gefüllt ist.

Das Gas wurde, nachdem die Bürette durch Heben des Niveaugefäßes mit Kalziumchlorid gefüllt und der Hahn abgesperrt war, durch Senken des Niveaugefäßes und Öffnen des Hahnes aus der oben erwähnten Flasche in die Bürette abgesaugt und abgesperrt. Nach Ablesen des Gasvolumens wurde nach Heben des Niveaugefäßes und Öffnen des zweiten Hahnes das Gasgemenge in eine an den zweiten Hahn angeschlossene Hempelsche Pipette gedrängt und der Hahn wieder geschlossen. Die letztere war gefüllt mit dünnflüssigem farblosen Maschinenöl, welches als Absorptionsflüssigkeit diente. Die Pipette wurde nunmehr durch etwa 20—30 Sekunden heftig geschüttelt und hierauf wieder das Gas in die Bürette zurückgetrieben. Dieser Vorgang wurde mehrmals wiederholt, bis sich eine Konstanz der Ablesung ergab. Die Differenz zwischen der letzten und der ersten Ablesung gibt den in dem analysierten Gasgemenge enthaltenen

Volumgehalt des Dichloräthylens an. Aus den gewonnenen Zahlen kann leicht der Volumprozentgehalt des Gases bei gegebenem Druck und Temperatur berechnet werden.

Da das Öl außer Dichloräthylen auch Kohlensäure absorbiert, mußte vor Eintritt des Gasgemenges in die Bürette dasselbe durch einen zwischen Gasflasche und Bürette eingeschalteten Kaliapparat geleitet werden. Die mit Hilfe dieser Methode in zahlreichen Kontrollversuchen ausgeführten Analysen ergaben sehr gute Resultate.

Nierenläsionen (Eiweißausscheidung im Harn) wurden im Verlaufe selbst zweistündiger Narkosen mit Dichloräthylen niemals beobachtet. Ebensowenig konnten weder makroskopisch noch mikroskopisch pathologische Veränderungen (Nekrosen) in den übrigen parenchymatösen Organen nachgewiesen werden, wie sie so häufig nach Chloroformnarkosen, insbesondere in der Leber, gefunden werden.

II. Blutdruckversuche.

Von besonderer Wichtigkeit sind die Blutdruckversuche, die an Katzen, Kaninchen und Hunden in großer Zahl ausgeführt wurden. Das Narkotikum wurde durch Vorschaltung des Meyerschen Narkosehahnes in bestimmter Dosierung bei künstlicher Atmung in die Trachea eingeblasen. Der Narkosehahn stand mittels eines T-Stückes und abklemmbarer Schläuche mit zwei Flaschen in Verbindung, aus denen beliebig das gewünschte Narkotikum durch den Narkosehahn dem Tiere zugeführt werden konnte; auf diese Weise wurde das Tier entweder mit Chloroform, Äther oder Dichloräthylen in der gewünschten Reihenfolge narkotisiert. Dabei zeigte sich, daß der Blutdruck nur geringen Schwankungen ausgesetzt war, während die Respiration normal blieb. Die Tiere schliefen wie bei den Tropfnarkosen sehr rasch ein, zeigten nur selten geringes Exzitationsstadium und blieben bei gleichmäßiger Einblasung tief narkotisiert. Es wurde nun zum Vergleich abwechselnd Chloroform und Dichloräthylen eingeblasen. Bei Chloroform begann der Blutdruck rasch zu sinken, konnte aber nach kurzer Zeit durch Einblasen von Dichloräthylen wieder auf die ursprüngliche Höhe gebracht werden. Das Tier blieb dabei unverändert tief narkotisiert. Dieses Experiment konnte 2—3 mal wiederholt werden: immer wieder gelang es, den durch Chloroform stark erniedrigten Blutdruck auf die ursprüngliche Höhe zu bringen.

Die Kurven geben uns eine graphische Darstellung der eben erwähnten Experimente. So sei als Beispiel hier der Versuch vom 1. Juli 1913 angeführt.

Protokoll: Katze, 2600 g schwer. Kurve 1.

7^h 17′ Blutdruck 184 mg Hg.

7^h 18′ 30″ Umschaltung auf ein Gemisch von 25 Volumprozent Chloroform und 75 Volumprozent Luft.

7^h 21′ tiefe Narkose.

7^h 21′ 30″ tiefe Narkose. Blutdruck 40 mm Hg.

7^h 21′ 30″ Umschaltung auf ein Gemisch von 25 Volumprozent Dichloräthylen und 75 Volumprozent Luft.

7^h 25′ Blutdruck 142 mm Hg.

7^h 25′ Umschaltung auf ein Gemisch von 50 Volumprozent Dichloräthylen und 50 Volumprozent Luft.

7^h 28′ Blutdruck 114 mm Hg.

7^h 29′ 50″ Umschaltung auf ein Gemisch von 25 Volumprozent Chloroform und 75 Volumprozent Luft.

7^h 33′ 30″ Blutdruck 48 mm Hg.

7^h 33′ 30″ Umschaltung auf ein Gemisch von 50 Volumprozent Dichloräthylen und 50 Volumprozent Luft.

7^h 43′ Blutdruck 104 mm Hg.

7^h 43′ Umschaltung auf ein Gemisch von 37,5 Volumprozent Chloroform und 62,5 Volumprozent Luft.

7^h 44′ Blutdruck 34 mm Hg.

7^h 44′ Umschaltung auf ein Gemisch von 37,5 Volumprozent Dichloräthylen und 62,5 Volumprozent Luft.

7^h 49′ 50″ Blutdruck 110 mm Hg.

7^h 49′ 50″ Umschaltung auf ein Gemisch von 62,5 Volumprozent Dichloräthylen und 37,5 Volumprozent Luft.

7^h 55′ Blutdruck 108 mm Hg.

Bei Beginn des Versuches bei dem mit Äther zunächst narkotisierten Tiere zeigt der Blutdruck eine Höhe von 184 mm. Es wird nun ein bekanntes Volumen Chloroform eingeblasen, und schon nach 3 Minuten sinkt der Blutdruck zu bedenklicher Tiefe. Sofort wurde auf Dichloräthylen umgeschaltet, und schon nach 3′ 30″ erhob sich der Blutdruck fast auf die ursprüngliche Höhe. Nun wurde eine größere Dosis Dichloräthylen eingeblasen, ohne daß der Blutdruck eine wesentliche Erniedrigung erfahren hätte, während nach abermaliger Umschaltung auf die zuerst verwendete Menge Chloroform wieder eine rapide Senkung eintrat. Es wurde nun abermals versucht, mit Dichloräthylen weiter zu narkotisieren, und es zeigte sich, daß sich auch jetzt wieder das Herz nach kurzer Zeit erholte.

Die nur äußerst geringe Beeinflussung des Blutdruckes bei Narkosen mit Dichloräthylen und die rasche Erholung des durch Chloroformnarkose tief gesunkenen Blutdruckes nach Einsetzen der Dichloräthylennarkose beweist, daß das Dichloräthylen keinerlei Schädigung des Zirkulationsapparates erzeugt. Unter vielen anderen Versuchen

stellte ich auch bei einer Katze Vergleichsversuche mit Beiziehung von Billrothmischung und Äther an.

Versuch vom 2. IX. 1913. Protokoll: Katze, 2500 g schwer.
Kurve 2.

4^h 58′ Äthernarkose.
5^h 13′ Blutdruck 162 mm Hg.
5^h 13′ Chloroformnarkose.
5^h 16′ Blutdruck 88 mm Hg.
5^h 17′ Dichloräthylennarkose.
5^h 17′ 30″ Blutdruck 50 mm Hg.
5^h 30′ Blutdruck 120 mm Hg.
5^h 30′ Narkose mit Billrothmischung.
5^h 39′ Blutdruck 63 mm Hg.
5^h 39′ Dichloräthylennarkose.
5^h 48′ Blutdruck 110 mm Hg.

Hier wurden die Dosen der einzelnen Narkotika nicht gemessen, sondern das Narkotikum durch Auftropfen auf den Narkosekorb dem Tiere zugeführt. Die Kurve zeigt, daß Äther den Zirkulationsapparat unbeeinflußt läßt, also auf eine Stufe mit Dichloräthylen zu stellen ist, während sich bei Billrothmischung bereits der schädliche Einfluß des Chloroforms geltend macht, allerdings in nicht so bedenklichem Maße wie bei reinem Chloroform.

III. Verhalten des Dichloräthylens im Organismus.

Da reines, zur Narkose benütztes Dichloräthylen kein freies Chlor enthält, kann durch die Chlorausscheidung im Harn festgestellt werden, ob eine Zersetzung des Narkotikums in der Weise im Organismus eintritt, daß Chlor abgespalten wird. Diese Stoffwechselversuche wurden an einem Hund ausgeführt, dessen Chlorausscheidung in einer mehrtägigen Vorperiode bestimmt wurde. Hierauf erfolgte der Hauptversuch, in welchem das Tier einer 1 stündigen Narkose durch Chloroform unterzogen wurde. In einem zweiten Versuch wurde das gleiche Tier nach mehrtägiger Pause einer 1 stündigen Dichloräthylennarkose unterzogen. In einem dritten, abermals nach mehrtägiger Pause ausgeführten Versuch fand eine neuerliche 1 stündige Chloroformnarkose statt.

Der Harn des im Stoffwechselkäfig gehaltenen Hundes wurde am Tag 4 stündlich aufgefangen, der Nachtharn von 8 Uhr abends bis 8 Uhr früh gesammelt und gesondert verarbeitet. Die Chlorbestimmung wurde nach Volhard durchgeführt und die ausgeschiedene Kochsalzmenge berechnet. Die gefundenen Werte, welche aus den beigegebenen Tabellen ersichtlich sind, zeigen in sehr deutlicher Weise, daß

Tabelle 9. Hund, 8600 g.

Datum	Zeit	Nahrungs-aufnahme	Harnmenge		Ausgeschiedene NaCl-Menge	
12. XII. 1913	8—12h	1000 g Fleisch	40 ccm	458 ccm	0,0716 g	1,11727 g
	12—4h	130 ccm H_2O	76 »		0,15884 »	
	4—8h		80 »		0,83925 »	
	8—8h		262 »		0,54758 »	
Versuchsserie Nr. 1.						
15. XII. 1913	8—12h	700 g Fleisch	90 ccm	444 ccm	0,0531 g	1,20896 g
	12—4h	100 ccm H_2O	94 »		0,16826 »	
	4—8h		60 »		0,6294 »	
	8-8h		200 »		0,3582 »	
16. XII. 1913 12—1h Chloroformnarkose:						
16. XII. 1913	8—12h	150 g Fleisch	100 ccm	347 ccm	0,209 g	**6,2205 g**
	12—4h	60 ccm H_2O	41 »		0,5531 »	
	4—8h		62 »		0.9238 »	
	8—8h		144 »		4,5346 »	
17. XII. 1913	8—12h	550 g Fleisch	33 ccm	196 ccm	0,36597 g	1,01791 g
	12—4h	55 ccm H_2O	34 »		0,27506 »	
	4—8h		27 »		0,12933 »	
	8—8h		102 »		0,24755 »	
Versuchsserie Nr. 2.						
12. I. 1914	8—12h	1000 g Fleisch	108 ccm	541 ccm	1,3899 g	4,8597 g
	12—4h	76 ccm H_2O	70 »		1,9943 »	
	4—8h		28 »		0,3733 »	
	8—8h		335 »		1,1022 »	
13. I. 1914 8—9h früh Dichloräthylennarkose:						
13. I. 1914	8-12h	1000 g Fleisch	75 ccm	473 ccm	0,2467 g	**6,9591** g
	12—4h	45 ccm H_2O	64 »		2,3219 »	
	4—8h		44 »		2,4794 »	
	8—8h		290 »		1,9111 »	
14. I. 1914	8—12h	1000 g Fleisch	146 ccm	636 ccm	0,4265 g	2,6352 g
	12—4h	236 ccm H_2O	72 »		0,5393 »	
	4—8h		48 »		1,0219 »	
	8—8h		370 »		0,6475 »	
Versuchsserie Nr. 3.						
20. I. 1914	8—12h	1000 g Fleisch	78 ccm	584 ccm	1,42662 g	6,07486 g
	12—4h	230 ccm H_2O	58 »		1,80902 »	
	4—8h		43 »		1,26377 »	
	8—8h		405 »		1,57545 »	
21. I. 1914 8—9h früh Chloroformnarkose:						
21. I. 1914	8—12h	1000 g Fleisch	90 ccm	560 ccm	0,8631 g	**10,7035** g
	12—4h	230 ccm H_2O	108 »		4,1137 »	
	4—8h		52 »		2,0098 »	
	8—8h		310 »		3,7169 »	
22. I. 1914	8—12h	900 g Fleisch	154 ccm	689 ccm	0,96866 g	4,97311 g
	12—4h	20 ccm H_2O	132 »		1,66188 »	
	4—8h		41 »		0,93439 »	
	8—8h		362 »		1,40818 »	

ähnlich wie das Chloroform auch das Dichloräthylen die Chloridausscheidung im Harn erheblich vermehrt. Wenn auch ein Teil der gefundenen Vermehrung auf eine Ausschwemmung der Chloride infolge der Narkose zu beziehen ist, so scheint uns zweifellos der Schluß berechtigt zu sein, daß, wie beim Chloroform, auch beim Dichloräthylen ein Teil des Narkotikums im tierischen Organismus zersetzt wird.

Schlußbemerkungen.

Wenn ich kurz zusammenfasse, komme ich zu dem Schluß, daß das Dichloräthylen, abgesehen von seinem niedrigen Siedepunkt, seiner großen Beständigkeit gegenüber Licht, Feuchtigkeit und Alkalien, seiner Nichtbrennbarkeit und den geringen, zur Einleitung und Unterhaltung der tiefen Narkose erforderlichen Mengen den Vorteil gegenüber den bisher bekannten Inhalationsnarkoticis zeigt, daß es bei vorsichtiger Verwendung weder den Kreislauf, noch die Respirationsorgane und Atmung, noch auch die nervösen Zentralorgane oder die großen Drüsen zu schädigen scheint. Eine unerwünschte Beigabe bilden nur die Muskelzuckungen, die aber, wie erwähnt, im Tierexperiment durch eine Morphininjektion rasch kupiert und durch vorausgegangene Morphinapplikation überhaupt verhindert wurden. Ähnliche Muskelkrämpfe wurden übrigens auch bei Narkosen mit Chloräthyl zuweilen beobachtet.

Die Erfahrungen mit Dichloräthylen bei Narkosen an Menschen sind derzeit noch so gering, daß ein Urteil über seine Vorzüge gegenüber den gebräuchlichen Inhalationsnarkoticis noch nicht abgegeben werden kann.

Villinger spricht von fünf kurzdauernden Narkosen bei Menschen, mit denen er sehr zufrieden war. Muskelkrämpfe erwähnt er nicht. Artur Meyer (Heidelberg) hat anläßlich von zwei im Balkankriege mit Dichloräthylen durchgeführten Narkosen die von mir am Tier beschriebenen Muskelkontraktionen gleichfalls beobachtet, jedoch keine Morphininjektion vorausgeschickt. Wenn es gelingt, durch eine vorausgeschickte Morphininjektion oder Skopolamin-Morphininjektion das Zustandekommen der Muskelkrämpfe auch beim Menschen zu verhindern und eine völlige Entspannung der Bauchdecken herbeizuführen, so müssen sich die angeführten großen Vorteile der Dichloräthylennarkose derart geltend machen, daß aus ihnen eine Überlegenheit gegenüber der Äther- oder Chloroformnarkose erwächst. Ob dies möglich ist, können natürlich nur in großer Zahl an Menschen durchgeführte Narkosen ergeben.

Es ist unsere Pflicht, unentwegt nach einem Narkotikum zu suchen, mit dessen Anwendung eine Lebensgefahr nicht verbunden

ist. Es wäre möglich, daß im Dichloräthylen ein derartiges Mittel vorliegt.

1. Dichloräthylen führt bei Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunden und Affen eine tiefe Narkose herbei; die zur Narkose nötige Volumkonzentration beträgt bei Mäusen 0,896 Volumprozent bei 0° Temperatur und 0,977 Volumprozent bei 20° Temperatur und 760 mm Barometerdruck, bei Meerschweinchen 1,301 Volumprozent bei 0° und 1,738 Volumprozent bei 20° Temperatur und 760 mm Barometerdruck[1]).

2. Im Gegensatz zu Chloroform erzeugt das Dichloräthylen am Herzen, an den Gefäßen und in den parenchymatösen Organen keinerlei nachweisbare Veränderungen; insbesondere bleibt der Blutdruck nahezu intakt, ja es gelingt sogar die durch Chloroformnarkose erzeugte Blutdrucksenkung durch Zufuhr von Dichloräthylen zu beseitigen.

3. Dichloräthylen wird ähnlich wie Chloroform im Organismus teilweise zersetzt.

---

1) Die Beobachtung, daß für verschieden große Tiere die zur Narkose nötige Volumkonzentration des Narkotikums ungleich ist, dürfte wohl damit zusammenhängen, daß bei kleineren Tieren die von den Gefäßwänden und der Tieroberfläche auf das Gas ausgeübte Adsorption die narkotisch wirkende Grenzkonzentration relativ weniger beeinflußt, als bei größeren Versuchstieren, für welche ceteris paribus viel größere als die bei Mäusen benützten Dreilitergefäße hätten verwendet werden müssen; zur Zeit der Versuche war indes das große, derartige Versuche stark beeinflussende Oberflächen-Adsorptionsvermögen für verdünnte Gasgemenge von uns unberücksichtigt geblieben.

IX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Beiträge zur Pharmakologie der Beckenorgane.

Von
Privatdozent Dr. **Leo Adler**,
Assistent am Institut.

(Mit 7 Kurven.)

Trotz einer größeren Anzahl systematischer Arbeiten und Einzeluntersuchungen (Langley und Anderson, Dale, Cushny, Kurdinowski, Kehrer, v. Frankl-Hochwart und Fröhlich, Fraenkel, Falta und Flemming, Prochnow, Adler, Sugimoto, Guggisberg, Nicolescu, Guggenheim, Streuli) sind die Innervationsverhältnisse der Beckenorgane in bezug auf sympathische und parasympathische Versorgung noch sehr wenig geklärt. Infolgedessen können auch die Angriffspunkte und Wirkungen vieler Gifte bisher nur unsicher beurteilt werden. Die folgenden Untersuchungen sollen Beiträge zur Klärung jener Frage sein.

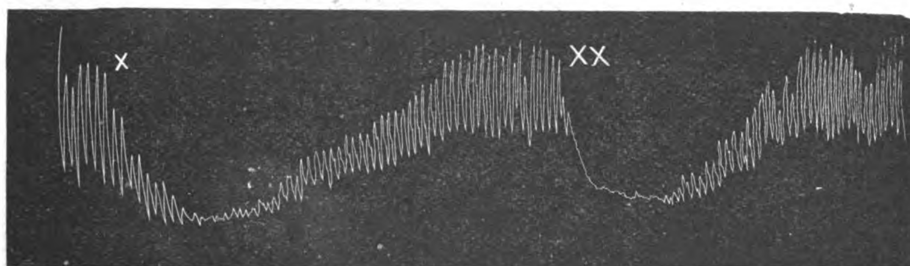
I. Untersuchungen am überlebenden Mäuseuterus.

Der in körperwarmer, sauerstoffdurchperlter Ringerlösung suspendierte überlebende Mäuseuterus macht ganz in derselben Weise rhythmische Bewegungen, wie das vom Kaninchen- und Meerschweinchenuterus seit langem bekannt ist. Untersucht wurden die Einwirkungen von:

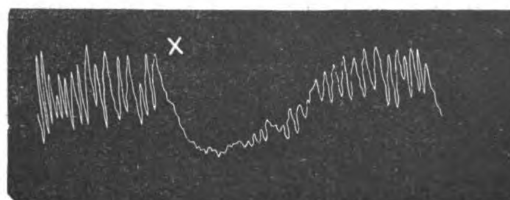
1. Adrenalin.

Adrenalin bringt sowohl den graviden wie nichtgraviden Mäuseuterus zur Erschlaffung. Gleichzeitig tritt eine Verminderung der Bewegung ein. Der Grad der Hemmung entspricht in allen Fällen der Adrenalinkonzentration. Bei einer Adrenalinverdünnung 1:20000000

ist sie noch deutlich (vgl. Kurve 1 und 2). Der Mäuseuterus verhält sich also bezüglich der Adrenalinwirkung gerade so wie der Meerschweinchenuterus bei dem Adler, Sugimoto und Nicolescu ebenfalls stets eine Hemmung sahen, bei dem allerdings Kehrer und Biedl teilweise eine erregende Wirkung beobachteten. Auch nach einer Erregung des Mäuseuterus durch Pilokarpin, Atropin, Pituglandol und Chlorbarium wirkt Adrenalin hemmend, und eine Nikotinkontraktion des Uterus wird durch Adrenalin gelöst. Auf ein Organ, das durch Chinineinwirkung stark erschlafft ist, wirkt Adrenalin noch weiter entspannend. Diese Beobachtung steht in



Kurve 1. Uterus gravidus. × Adrenalin 1 : 20 000 000. ×× Adrenalin 1 : 5 000 000.



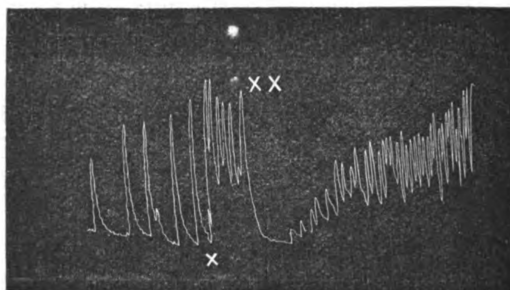
Kurve 2. Uterus non gravidus. × Adrenalin 1 : 10 000 000.

guter Übereinstimmung mit den Feststellungen Sugimotos, der eine Pituglandolkontraktur des Meerschweinchenuterus durch Atropin lösen, durch nachfolgenden Adrenalinzusatz aber zur völligen Erschlaffung bringen konnte, was auf eine »aktive Verlängerung« der Muskelfasern durch sympathische Erregung hinweise.

2. Phenyläthylaminchlorhydrat.

Interessant ist die Wirkung von Phenyläthylamin: geringe Konzentrationen (etwa 1 : 15000—1 : 150000) wirken sowohl auf den graviden wie den nichtgraviden Uterus erregend; höhere Konzentrationen (etwa 1 : 500 — 1 : 1500) wirken hemmend (vgl. Kurve 3). Es liegt hier eine ähnliche Beobachtung vor, wie sie Streuli bei der

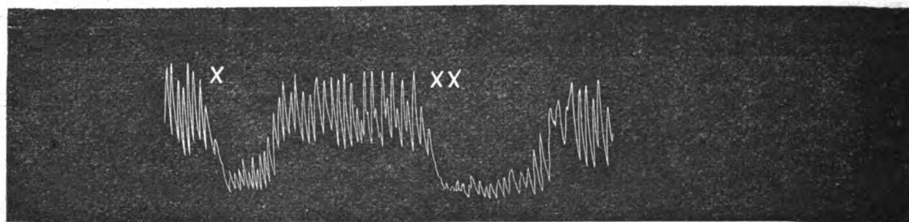
Adrenalinwirkung auf die Kaninchenblase machen konnte, der größere und kleinere Dosen hemmend, subminimale Dosen (etwa 1:40000000000) aber erregend fand.



Kurve 3. Uterus non gravidus. × Phenyläthylaminchlorhydrat 1:150000. ×× Phenyläthylaminchlorhydrat 1:1500.

3. p-Oxyphenyläthylaminchlorhydrat.

p-Oxyphenyläthylamin hemmt sowohl den graviden wie nicht-graviden Uterus (vgl. Kurve 4). Bei einer Konzentration von 1:20000



Kurve 4. Uterus non gravidus. × p-Oxyphenyläthylaminchlorhydrat 1:20000. ×× p-Oxyphenyläthylaminchlorhydrat 1:1000.

ist die Wirkung noch deutlich, bei einer solchen von 1:500 löst es sowohl eine Nikotin- wie auch eine Bariumchlorid-Erregung.

4. β-Imidazolyläthylaminchlorhydrat.

Imidazolyläthylamin erregt selbst in großen Verdünnungen den Mäuseuterus. Die Erregung tritt bei entsprechender Dosierung auch ein bei einem durch Oxyphenyläthylamin gehemmten Organ.

5. Pituglandol.

Durch Pituglandol wird der Mäuseuterus erregt; die rhythmischen Kontraktionen werden verstärkt. Die Wirkung ist auch vorhanden bei einem durch Oxyphenyläthylamin, durch Chinin oder durch Adrenalin mehr oder weniger gehemmten und in seiner Bewegung herabgesetzten Organ.

6. Pilocarpin.

Pilocarpin erhöht den Tonus und verstärkt die Bewegung des Mäuseuterus. Tonus- und Bewegungsverstärkung werden sowohl durch Atropin wie durch Adrenalin wieder aufgehoben.

7. Cholinchlorhydrat.

Dieses Gift erregt den Mäuseuterus. Die Erregung durch Cholin (1 : 2000) wird durch Chinin (1 : 200) leicht wieder aufgehoben.

8. Nikotin.

Nikotin ist in einer Verdünnung 1 : 30000 wirkungslos. In einer solchen von 1 : 5000 wirkt es deutlich tonuserhöhend. Diese Tonuserhöhung kann durch Oxyphenyläthylamin wieder aufgehoben werden.

Auf den Mäuseuterus wirkt Nikotin also offenbar stärker ein als auf den Meerschweinchenuterus, bei dem Sugimoto so gut wie keine Wirkung sah.

9. Atropin. sulf.

In einer Konzentration von etwa 1 : 3000 ruft Atropin eine lange dauernde energische Kontraktion hervor, ohne daß es zu einer nachfolgenden Lähmung kommt. Jene Kontraktion wird durch Adrenalin leicht in totale Erschlaffung überführt. Höhere Dosen Atropins (1 : 700—1 : 50) verursachen eine Tonussenkung bzw. Lähmung des Mäuseuterus. Diese Atropinhemmung ist auch deutlich bei einem durch Pilocarpin oder Bariumchlorid tonusgesteigerten Organ.

Im Hinblick auf die Untersuchungen von Sugimoto am überlebenden Meerschweinchenuterus ist das Verhalten des Mäuseuterus gegenüber Atropin immerhin bemerkenswert. Sugimoto konnte selbst bei Anwendung höchster Atropindosen keine Hemmung oder Lähmung beobachten.

10. Chlorbarium.

Chlorbarium wirkt hochgradig erregend auf den Mäuseuterus. Bei Anwendung kleiner Dosen (etwa 1 : 500) kommt es nur zu einer Tonussteigerung, wobei die rhythmischen Bewegungen weniger ausgiebig sind. Bei stärker konzentrierten Lösungen, etwa 1 : 200, kommt es unter Verschwinden jeder Bewegung zu einer Dauerkontraktion. Die erregende Wirkung des Bariumchlorids ist bei entsprechender Dosierung auch vorhanden bei Organen, die durch Atropin, durch Chinin oder durch Adrenalin mehr oder weniger stark gehemmt sind.

11. Chinin. hydrochlor.

In kleinen Dosen (etwa 1 : 10 000) wirkt Chinin erregend. Unter Erhöhung des Tonus kommt es zu einer Verstärkung der rhythmischen Kontraktionen. In höheren Dosen (1 : 5000—1 : 500) wirkt Chinin zunächst ebenfalls erregend. Auf die Erregung folgt aber schnell eine hochgradige Lähmung des Organs.

12. Cocain. hydrochlor.

M. Kuroda hat 1915 Untersuchungen über die Wirkung des Cokains auf die glatte Muskulatur veröffentlicht. Er fand, daß Cokain in kleinen Dosen reizend, in großen Dosen lähmend wirkt, und zwar soll diese Wirkung unabhängig vom Sympathikus sein. Ich kann das nach meinen Versuchen am überlebenden Mäuseuterus im wesentlichen bestätigen. Mit Konzentrationen von etwa 1 : 12 500 erzielt man stets eine hochgradige Erregung, mit einer Konzentration von etwa 1 : 500—1 : 3000 beobachtet man häufig eine Lähmung. Sehr oft aber werden durch derartig starke Cokainlösungen (und auch noch durch stärkere) Dauerkontraktionen ausgelöst, die durch Adrenalin prompt beseitigt werden. Ganz allgemein wirkt bei entsprechender Dosierung Cokain am gleichen Organ erregend, an dem Adrenalin hemmend wirkt. Daß aber auch eine Cokainhemmung von einer Adrenalinhemmung verschieden ist, zeigt sich an vielen Kurven, wo ein plötzlicher Cokainabsturz derselben gleichsam eine »aktive Verlängerung« des cokaingelähmten Muskels anzuzeigen scheint (vgl. oben die Beobachtung Sugimotos!)

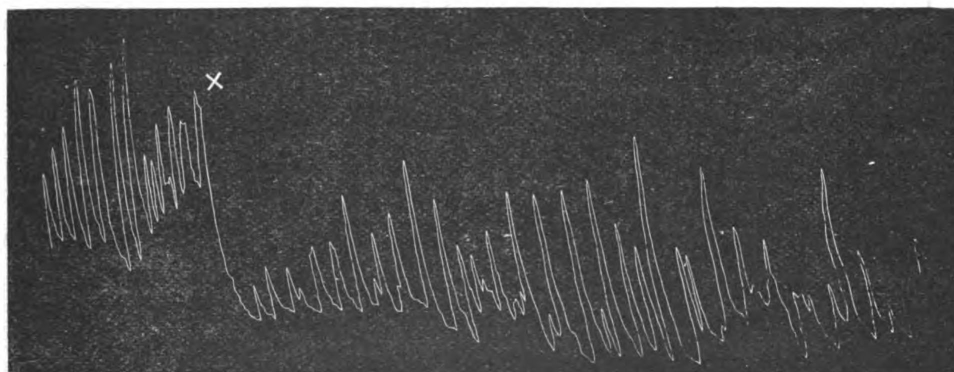
II. Untersuchungen an der überlebenden Froschblase.

Die in isotonischer Kochsalzlösung suspendierte Froschblase macht mehr oder weniger rhythmische Kontraktionen. Das hat zuerst G. Pfalz gezeigt. Die Bewegungen der Blase sind schon bei Zimmertemperatur ausgiebig. Bei einer Temperatur von 25—26° sind sie aber energischer.

Bei den folgenden Versuchen wurde die Blase von Eskulenten vom Darm abpräpariert und am Blasenhals abgeschnitten. Durch Scheitel und zusammengefalteten Hals wurde eine Fadenschleife gezogen. Das so gewonnene Präparat, das sofort schlaff zusammenfällt, wurde in sauerstoffdurchperlter, isotonischer Kochsalzlösung von 25—26° suspendiert. Meistens beginnen dann die Bewegungen sofort. Es wurde die Einwirkung von folgenden Giften untersucht:

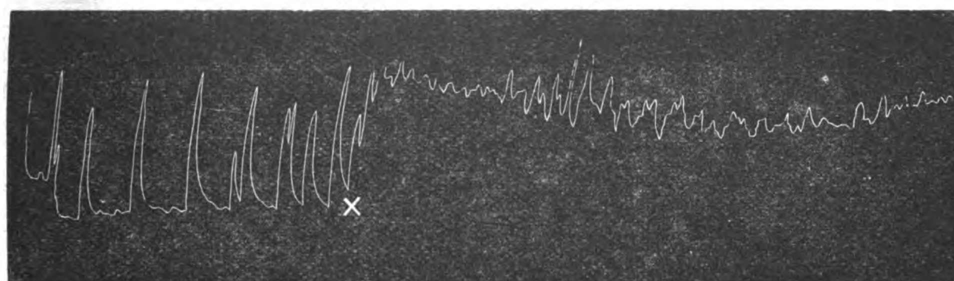
1. Adrenalin.

Eigentümlich ist das Verhalten der Froschblase gegenüber Adrenalin. Meistens wirkt Adrenalin hemmend, und zwar sowohl in



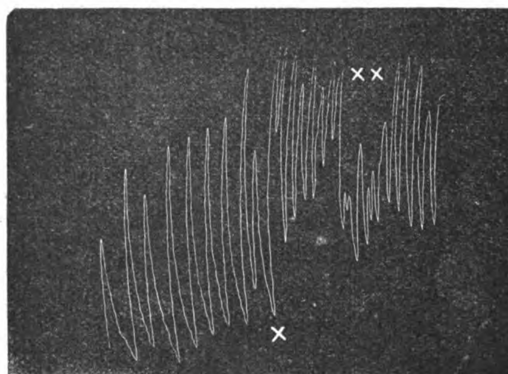
Kurve 5. × Adrenalin 1 : 250 000.

großen als auch in kleinen Dosen (vgl. Kurve 5). Manchmal aber erregt Adrenalin, und zwar ebenfalls sowohl in großen als auch in



Kurve 6. Adrenalin 1 : 250 000.

kleinen Dosen (vgl. Kurve 6). Ein Grund für dieses auffallende Verhalten ist vorläufig unbekannt, doch sei hier daran erinnert, daß Falta und Flemming etwas ganz ähnliches beim überlebenden Kaninchenuterus fanden, nur daß dort Adrenalin meistens erregend, weniger oft hemmend wirkte. Nicht selten endlich erregen kleinste Dosen Adrenalins (1 : 25 000 000) am gleichen Organ, an dem mittlere und größere Dosen hemmend wirken (vgl. Kurve 7). Dieses ist vielleicht bei jungen



Kurve 7. × Adrenalin 1 : 25 000 000.
×× Adrenalin 1 : 25 000.

Fröschen häufiger der Fall als bei älteren. Es handelt sich hier offenbar um das gleiche Phänomen, das Streuli bei der Kaninchenblase beobachtet hat.

Bei Organen, auf die Adrenalin hemmend wirkt, ist bei entsprechender Dosierung diese Hemmung auch vorhanden, wenn zuvor eine Erregung durch Oxyphenyläthylamin, durch Phenyläthylamin, durch Imidazolyläthylamin, durch Cholin oder durch Bariumchlorid bestanden hatte.

2. Phenyläthylaminchlorhydrat.

Phenyläthylamin wirkt auf die Froschblase stets erregend. Die schwächste, noch wirksame Konzentration liegt bei etwa 1 : 6000.

3. p-Oxyphenyläthylaminchlorhydrat.

Oxyphenyläthylamin wirkt — ungefähr in den gleichen Dosen wie Phenyläthylamin — auf die Froschblase stets erregend. Diese reagiert also auf das Gift etwas weniger stark, als es der Mäuseuterus tat.

4. β-Imidazolyläthylaminchlorhydrat.

β-Imidazolyläthylamin wirkt merkwürdigerweise äußerst schwach auf die Froschblase ein. Meistens ist selbst bei Anwendung hoher Dosen (1 : 50) überhaupt keine Wirkung vorhanden. In den Fällen aber, wo eine solche eintritt, handelt es sich um eine Erregung.

5. Pituglandol.

Pituglandol ist ohne Wirkung auf die Froschblase.

6. Pilocarpin.

Pilocarpin erregt die Froschblase, doch die Wirkung ist nicht so stark, wie man sie beispielsweise beim Mäuseuterus sieht. Die Pilocarpinerregung wird — bei entsprechend reagierenden Blasen — durch Atropin aufgehoben.

7. Cholinchlorhydrat.

Cholin wirkt stark erregend — stärker als es Pilocarpin vermag. Die Cholinerregung wird — bei entsprechend reagierenden Blasen — durch Adrenalin aufgehoben.

8. Nikotin.

Nikotin ist in einer Konzentration von etwa 1 : 25000 wirkungslos. Lösungen von etwa 1 : 2500 wirken stark erregend.

9. Atropin. sulf.

Atropin wirkt in Verdünnungen von etwa 1:250—1:5000 erregend auf die Froschblase. Meistens folgt auf die kurze, aber starke Tonussteigerung schnell eine mehr oder weniger hochgradige Hemmung. Nur in seltenen Fällen dauert die Erregung länger, und zwar, ohne daß auf sie eine Hemmung folgt. Die erregende Wirkung des Atropins ist auch dann noch deutlich, wenn man Atropin auf eine nikotinerregte Blase einwirken läßt: man sieht dann eine noch stärkere Kontraktion, auf die schnell eine totale Hemmung folgen kann.

10. Chinin. hydrochl.

Chinin erregt stets. Bei sehr starken Dosen (1:50) folgt auf die Erregung eine Lähmung. Bei Anwendung schwächerer Konzentrationen (1:500—1:5000) tritt nur eine Tonussteigerung mit vermehrter Automatie ohne nachfolgende Lähmung ein. Die Froschblase verträgt also viel stärkere Dosen als beispielsweise der Mäuseuterus: sie wird noch durch Dosen erregt, die den Mäuseuterus sicher lähmen würden.

11. Chlorbarium.

Bariumchlorid wirkt stets erregend: es kommt zu einer Tonussteigerung und vermehrten Rhythmik. Waren die angewandten Bariumchloriddosen nicht zu groß, so läßt sich durch größere Gaben Adrenalins — bei entsprechend reagierenden Blasen — die Tonussteigerung wieder beseitigen. Umgekehrt wirkt bei entsprechender Dosierung Bariumchlorid auch am adrenalingehemmten Organ erregend. Bariumchlorid ist aber wirkungslos bei der chiningelähmten Blase.

12. Cocain. hydrochlor.

Auf die überlebende Froschblase wirkt Cokain in Konzentrationen von etwa 1:12500 stets erregend, in solchen von etwa 1:1000 bis 1:3000 stets hemmend, und zwar am gleichen Organ, an dem Adrenalin hemmend wirkt. Man beobachtet hier also eine Cokainerregung und eine Adrenalinhemmung. An der Froschblase besteht also bezüglich der Cokainwirkung vollkommene Übereinstimmung mit den Beobachtungen Kurodas: sie ist keine Sympathikuswirkung.

Literatur.

Pfalz, Gustav, zitiert nach Kobert, Lehrbuch d. Intoxikationen. Stuttgart 1902, S. 170. — Langley und Anderson, The Journ. of Physiology Bd. XIX, 1895—96. — Dale, Ebenda Bd. XXXIV, S. 163, 1906. — Cushny, Ebenda Bd. XXXV, S. 1, 1906. — Kurdinowski, Arch. f. Gynäkol. Bd. 78,

S. 34, 1906. — Kehrer, Ebenda Bd. 81, S. 160, 1908 und Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 58, S. 366, 1908. — v. Frankl-Hochwart und A. Fröhlich, Wien. klin. Woch. Nr. 27, 1909. — Fränkel, A., Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 60, S. 395, 1909. — Falta und Flemming, Münch. med. Wochenschr. Nr. 50, 1911. — Prochnow, Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie Bd. XXI, 1911. — Adler, Mon. f. Gebh. u. Gyn. Bd. XXXVI, Ergbd. S. 133, 1912. — Sugimoto, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 74, S. 27, 1913. — Guggisberg, H., Zeitschr. f. Gebh. u. Gyn. Bd. 75, S. 231, 1913. — Niculescu, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie Bd. XV, S. 1, 1914. — Guggenheim und Löffler, Biochem. Zeitschr. Bd. LXXII, S. 303, 1916. — Streuli, Zeitschr. f. Biologie Bd. LXVI, S. 168, 1916. — Kuroda, M., The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics vol. VII, No. 4, 1915. — Waddell, J. A., Ebenda vol. VIII und IX, 1916.

X.

Aus dem chemischen Laboratorium des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.

Neue Beiträge zur Kenntnis des Reststickstoffs der Blutflüssigkeit, der Kritik einschlägiger Methoden, der Beurteilung und Anwendung in Klinik und Pathologie.

III. Mitteilung.

Über die Struktur des gesamten Nichteiweißstickstoffs unter physiologischen Verhältnissen in Beziehung zum Lebensalter, dargestellt durch Zuordnung der Werte für Ur^+ und Gesamt-Rest-N.

Von

Joh. Feigl.

Die Entwicklung der Forschungen über das Gebiet des gesamten Nichteiweißstickstoffs im Blute und serösen Flüssigkeiten, die unmittelbare Deutung von Ergebnissen sowie die mittelbare Verwertung derselben in physiologischen und pathologischen Fragen hat erwiesen, daß Gesichtspunkte in den Vordergrund aller ernsthaften Diskussionen treten, die sich mit der Wiedergabe der strukturellen Verhältnisse der komplexen Größe beschäftigen. Zu historischen Rückblicken auf ältere Stimmen, die sich in dieser wichtigen Angelegenheit vernehmen ließen, ist an dieser Stelle nicht der Raum. Sie werden erst dann zur Besprechung herangezogen werden dürfen, wenn eine vergleichende Methodologie des gesamten Gebietes zur Erörterung gebracht wird. Doch darf schon hier betont werden, daß die Gegenüberstellung der unmittelbaren Ergebnisse von zwei analytischen Verfahren — so viel müssen bei der Aufgabe der rechnerischen Klärung des Strukturproblems mindestens vorhanden sein — unter den summierten Möglichkeiten objektiver und subjektiver Fehler leidet. Diese wiederum sachgemäß zu bewerten und methodenkritisch zu

behandeln, ist eine mehr analytisch-methodologische Aufgabe und gehört, wie nunmehr ersichtlich, in Berichte über Untersuchungen der speziellen Art.

Es muß also bei der Bearbeitung der Strukturverhältnisse des Nichtproteinstickstoffs eine gut definierte Methode zur Isolierung wie Bestimmung der komplexen Größe, eine andere des Harnstoffs, der jeweiligen Aufgabe, tunlichst gleichartig charakterisiert, an die Seite treten. Nachdem wir uns der aus so vielen Gründen, die zum kleinen Teile auf literarischen Äußerungen in Publikationen der Methodologen gefußt haben, als wünschenswert, ja notwendig erkannten Aufgabe unterzogen, in reichhaltiger und entsprechend gegliederter Statistik zur kasuistischen Kenntnis von den Werten des Gesamt-Rest-N bei gesunden, befriedigend ernährten, ausgeruhten, nüchternen Männern verschiedener Lebensabschnitte beizutragen, und nachdem das gleiche für den Harnstoff geschehen ist, schreiten wir zur Darstellung der Strukturverhältnisse, wie sie sich aus obigen, unmittelbaren Befunden rechnerisch ergeben. Wie wir schon sagten und, nicht ohne Übereinstimmung mit den gewichtigen Urteilen der wenigen strengen Fachleute, wiederholt betonten, ist die große und vielseitige Aufgabe der »Normalien« des menschlichen Blutreststickstoffs bis in die heutige Zeit hinein, trotz der entscheidenden Arbeiten von Folin, Bang u. a. nur ganz anfänglich der breiteren Bearbeitung zugeführt worden. Es sei auf die im Anklang an die Arbeiten der genannten Forscher angegriffenen, bis dahin völlig ungeklärten und nach dem Gewicht von Stimmen und Methoden zum mindestens in der Schwebe befindlichen Fragen über Grenzen, Durchschnitte usw. des gesamten Nichtproteinstickstoffs in Beziehung zum Lebensalter hingewiesen. Dieser glauben wir in der umfangreichen Statistik unserer Beobachtungsmaterialien so viel tatsächliches Material mit entsprechend gewerteter Begründung unterstellt zu haben, daß sie als endgültig beantwortet gelten kann in dem vorgängig formulierten Sinne.

Nun sind die aus praktischen Rücksichten streng geforderten Grundlagen der zunächst brauchbarsten und an sich zu Vergleichen zuverlässigsten Werte für den gesamten Nichteiweißstoff nur ein kleiner Teil der Ansprüche, die von physiologischen, pathologisch-physiologischen, pathologischen Betrachtungen aus an den Inhalt des Begriffs von den Normalien gestellt werden können und müssen. Freilich ist mit der Statistik eins gegeben, ein besser begründeter Standpunkt in der so oft umstrittenen Stellungnahme zu Grenzwerten, Durchschnitten usw. Daß diese letzteren trotz der zuzeiten so wenig gekannten, so dürftig erörterten, wo nicht völlig ungeprüften

methodisch-analytichen Voraussetzungen eine Rolle gespielt haben, die ihnen gar nicht zukam, zukommen konnte, und die nach heutigen Kenntnissen zum Schaden des Ansehens eines systematisch und diagnostisch gleich wichtigen Untersuchungsverfahrens ausarten mußte, lehrt ein Rückblick, der schon in der Kriegszeit (1915) auf merkwürdige Zahlen stößt, und der uns später in der Methodologie beschäftigen muß. Diesem starren Grenzzahlenschema, das übrigens auch sonst als Kind einer bestimmten Epoche biochemischer Forschung in verwandten Gebieten, bis in die Hygiene hinein, einen unheilvollen, nur langsam eingedämmten Einfluß ausübte — naturgemäß zunächst und nachhaltigst auf den sooft von der Wirrnis verschiedenster Wertausdrücke in Unsicherheit gestürzten, zumeist unkritischen Praktiker —, dürfte in den Arbeiten der jüngsten Zeit seine Gefährlichkeit genommen worden sein. Wie weit die unmittelbaren Analysenresultate einzelner Trennungs- und Bestimmungsverfahren gestaltend auf die Normalien und pathochemische Grenzgebilde wirken, gehört gleichfalls nicht an diese Stelle, da diese Frage durchaus einem systematischen Untersuchungsgange des Methodenkritikers angehört.

Dagegen ist an diesem Orte die Erörterung der Möglichkeiten geboten, die ein einmal geprüftes, angenommenes Verfahren befähigen, statistisch ausreichend bzw. objektiv die wirklichen Verhältnisse wiederzugeben. Wie oft und wie entscheidend — nach den einschlägigen Werturteilen und praktischen Anweisungen —, wie bedeutungsvoll — im Weiterwirken auf Pathologie und Klinik — ist hierin aber mehr oder minder großer Mangel an Material aufgetreten! Auch dieses kann ein Rückblick der genannten Art lehren. Wir denken hier nur an die früher zitierten, älteren und jüngeren Zahlenreihen über »normalen, nüchternen« Reststickstoff von O. Folin und W. Denis, zu denen auch J. Bang kritisch Stellung nahm. In dieser Angelegenheit, wo der Widerstreit früherer und späterer Werte eine Rolle spielt, lag die obere Grenze der Norm einmal um 30,0 mg bzw. an 35,0 mg Rest-N für 100 ccm Blut. Also ein beträchtlicher, in letzter Stufe noch leicht wandelbarer Unterschied mit großen Konsequenzen im praktisch-diagnostischen Gebiete der Klinik! Dabei darf ruhig vorausgesetzt werden, daß die Art (objektive Genauigkeit) und auch die individuelle Handhabung (subjektive Fehlerquellen) der gewählten, zeitweilig zum Standard erhobenen Analysenmethode dieselbe gewesen sei. Die Entscheidung kann nur auf seiten des Materials gelegen haben, wobei wir uns ganz ausschließlich auf den Boden eines einseitigen Erkenntnismittels stellen. Dieses selbst

und seine »Normalien« unterstehen der systematischen Gegenprüfung durch andere Trennungs- und Bestimmungsprinzipien.

Aus der geschilderten Sachlage mußte für jeden die Einsicht hervorgehen, daß nur breite Statistiken von Fällen, die unter scharfer, wenngleich langer und vielseitiger Beobachtung von seiten des Pathochemikers und Klinikers stehen, die Frage überhaupt weiterbringen können, um so mehr, als alle übrigen Grundlagen zu sonstigen Methoden — man verstehe in diesem Sinne das harte, aber berechtigte Wort von J. Bang über den Wert der bis 1915 vorliegenden Rest-N-Ergebnisse! — noch unendlich kümmerlicher sind. Aus derselben Erkenntnis heraus handelte J. Bang, der 1915 seine neuen Ergebnisse mitteilte und später die Isolierung, Bestimmung, Reichweite und Stichhaltigkeit seiner Methodik ausführlich darlegte und seinen Zahlen, die doch die übrigen Statistiken in den Schatten stellten, einschränkende Kritiken hinsichtlich der Stichhaltigkeit mit den Weg gab. Diese mußten zur Weiterführung und Konsolidierung der angeschnittenen Fragen drängen, wennschon sie einer schwierigen und umständlichen Massenarbeit bedurften. Diese wiederum konnte zunächst, um wenigstens einmal der Praxis sicher vorzuarbeiten, nur auf der Basis einer direkt übernommenen, aber anerkannten Methode, frei von Kritik und Vergleich, geleistet werden. Dasselbe gilt ohne weiteres auch für den Blutharnstoff.

Nun ist, wie gesagt, der oben umkreiste Nüchterwert ein zwar praktisch erstrebenswerter, aber vielen Einwänden über Einseitigkeit usw. ausgesetzter. Als physiologisches Faktum besteht er fest auf seiner Bedeutung. Aber als klinisch-pathologischer Maßstab ist er manchen Bedenken unterworfen, die zwar nicht so einfach zu formulieren, noch weniger dazustellen und zu beheben sind. Dahinein spielen zunächst einmal alle Wandlungen, die ein »normaler« Organismus durch Art, Intensität, Zusammenhänge der Ernährung, durch Wasserhaushalt, Stimulation, Ruhe, Bewegung, psychische Eindrücke usw. seinem Rest-N-Bestand verleihen kann. Der »normale« Organismus kann mit verschiedenen Durchschnittswerten arbeiten und inkonstante Wellenerscheinungen darbieten; er kann weitgehend different auf Ernährungsformen, Nährmittel, Arbeitsanspruch, Temperatur usw. reagieren. Die »Norm« des einen ist nicht unbesehen die des anderen, die Reaktion des einen gegen »Sprünge« und »Wechsel« in der Lebensform (im weitesten Sinne) noch weniger die des anderen; damit verschiebt sich vielleicht die Schwelle, an der wir die pathologische Physiologie und die Pathochemie betreten. Erstere bedarf eines breiten Raumes und ist u. a. vom Verfasser der Erforschung in

kleinen Teilen zugänglich gemacht worden. Die Pathochemie ist so ungemein vielgestaltig im Gebiete des gesamten Reststickstoffs und seiner Erscheinungwelt repräsentiert, daß man heute schon so oft zu dem Ausdrucke der »extrarenalen Einflüsse« greift, um die groben und einseitig definierbaren Zahlen aus der breiteren Allgemeinheit auszuschließen. Bang zieht sich auf die scharf schematisierende Umschreibung von (gröberen) Eindrücken auf das Rest-N-Gebiet zurück, die »Leber und Niere« betreffen. Das bis vor kurzem ganz im Dunkel, zum mindesten in vollstem Zweifel liegende Gebiet von Abartungen der Rest-N-Verhältnisse im Zusammenhange mit Lebererkrankungen hat durch Feigl und Luce ergiebige Bereicherung erfahren. Alle diese Fragen, deren rein physiologischer und pathologisch-physiologischer Teil nach bisherigen Anfängen allgemein in seiner praktischen Bedeutung weit voran steht, liegen nur in unüberbrückten Einzelgebilden vor uns. Die eben besonders genannte Reihe wird Verfasser mit experimentellen Gesichtspunkten (an sich selbst) demnächst näher erörtern.

Wie man es nehmen mag, das ganze Gebiet ist beherrscht von der eindringlichen Förderung, die eine zuverlässige Kenntnis der Strukturverhältnisse den einschlägigen Fragen verleiht. Verfasser kann hier auf seine eigenen Befunde wie auf diejenigen von Folin, Bang, Gettler und Baker, von weiteren amerikanischen und französischen Autoren verweisen, wenn er stichhaltige Analysenergebnisse des zurzeit berührten Methodenkreises ins Auge faßt und ältere, sowie bruchstückweise (mehr klinische) Äußerungen ausschließt. Auch in diesem Sinne treten wir also in die genauere Erörterung der Strukturfrage ein. Genau wie in den »Normalien« spielt auch hier die Auffassung von Durchschnittswerten, allgemeinen wie extremen und seltenen Grenzbefunden, von der Trefferverteilung, wie Trefferwahrscheinlichkeit eine Rolle. Naturgemäß muß hier, zufolge der zwei an der schematischen Formulierung der Struktur beteiligten, selbständigen Größen (mit Schwankungen auf der Ur+N-Seite) der Umfang der Einzelproportionen auch dann ein größerer sein, wenn die hauptsächliche Trefferzahl dicht um die Mitte gruppiert ist. Die Breite wird relativ größer sein. Sonach hat also das Strukturschema des Gesamt-Rest-N — welcher Gestalt immer — eine mittelbare neben einer, nicht zu unterschätzenden, unmittelbaren Bedeutung bei der systematischen wie praktischen Betrachtung der Fragen. Wir haben den vorhergehenden zwei Mitteilungen, die einmal den gesamten Nichteiweißstickstoff, zweitens den Harnstoff (präziser die Ur+N-Fraktion nach Bang, also Ur+N + NH_3-N) betrafen, statistisch

belegen können, daß mit steigendem Lebensalter eine Abwanderung aus den normalerweise am meisten bzw. vorherrschend erfüllten Staffeln vor sich ging. Dabei zeigte sich nun ferner, daß zwar die größere Verlagerung in höhere Bereiche absoluter Zahlen vor sich ging, daß aber auch nach unten eine Zunahme der Treffer statthatte. Jedenfalls fand eine Auflösung des Mittelbereiches statt. Das ist doch nur so zu verstehen, daß eine ziemlich weitgehende und verbreitete Konstanz der Rest-N-Befunde größerer Zahlenreihen für den gesunden Mann mittlerer Jahre Tatsache ist, daß aber diese Konstanz mit hervortretenden Alterserscheinungen schwindet unter dem Eingreifen von Faktoren, die zurzeit noch kaum diskutierbar sind. Jedenfalls treten Einflüsse auf, die die ursprüngliche Konstanz entwerten, und bei denen Kräfte verschiedener Richtung und Intensität gewirkt haben müssen. Es fragt sich nun im Verlaufe der jetzt vorzunehmenden Beschreibung und Beurteilung der Strukturverhältnisse, wie die Einflüsse allgemeinerer Alterserscheinungen in der Gliederung des Rest-N sich repräsentieren, ob auch diese anderen Einwirkungen zugänglich sind, als sie den großen Hauptanteil der Norm beherrschen.

Wir haben uns nunmehr über bisherige Vorschläge der jüngsten Zeit zur Frage schematischer Gliederung der Rest-N-Struktur und ihre Vorzüge ein Bild zu machen. Auch hier sehen wir beschreibend und kritisch von älteren Äußerungen, die auf bestrittenen, heute ad acta gelegten Verfahren fußen, ab und halten uns an die neusten Stimmen. Folin hat niemals ausdrücklich in dieser Richtung argumentiert, wennschon seine zahlreichen Befunde in verschiedenen Arbeiten Grundlagen selbständiger Analysen enthalten. Französische Autoren, deren Methoden hier nicht zur Diskussion stehen, und weitere Amerikaner, z. B. A. C. Woods, haben viel zu dieser Frage, vornehmlich im pathochemischen Kreise, beigetragen. V. C. Myers (mit Fine und Lough) hat in mehreren Arbeiten reichliche Beiträge geliefert und in einer Diskussion über die klinisch-pathologische Bedeutung der Kreatininämie normale und pathologische Strukturschemen für den gesamten Reststickstoff entworfen. Feigl sowie Feigl und Luce haben in verschiedenen Arbeiten die Strukturfrage eindringlich und an reichlichem Material besprochen. J. Bang hat seine umfassenden Arbeiten auf die Gliederung bezogen und dargetan, wieviel sie in der Erkenntnis der fraglichen Umsetzungen zu leisten vermag; auf diesem Wege sind ihm Feigl und Luce in Spezialfragen gefolgt mit modifizierender Betrachtungsunterlage. Es stehen sich zunächst zwei Möglichkeiten gegenüber, die, zwar äußerlich

schärfer geschieden, natürlich den gleichen Urgrund benutzen, indes in verschiedener Auslegung. J. Bang normiert die Strukturverhältnisse aus der Beziehung Aminosäure-N zu Harnstoff-N, wobei die von uns früher erläuterte Definition beider Begriffe untergelegt ist. Der erstere ist eine erschlossene Größe, rechnerisch mittelbar gewonnen als Differenz der unmittelbaren Wertausdrücke zweier selbständiger Methoden. Nun liegt, wie wir später zeigen müssen, im Amino-N eine Gruppe differenter Individuen vor, die ihrerseits im buntesten Wechselspiel variieren können. Er ist also mehrdeutig, an sich, wie in fortwirkender Betrachtung, und daher nach Feigl und Luce bei Eintritt in größere, pathochemische Abwandlungen ein schwieriges Etwas, das aufgelöst zu werden verdient. Bei diesem Bestreben ergeben sich gute Einblicke, jedoch muß gerechtermaßen auch betont werden, daß dabei die praktisch-technische Seite der Analysenmethodik Bangs durchbrochen und zur genaueren, pathochemischen Bestimmung auf bestritten-mikrochemischen Wegen mit höherem Bedarfe an Blut zwangsweise zurückgeführt wird. Es überwiegt indes für viele Anlässe naturgemäß der Vorzug deskriptiv-biochemischer Fragestellung die äußere Begrenzung der verfügbaren Blutmengen und den Modus der Entnahme.

Man hat also mit Bang eine Definition nach den zwei Hauptteilen des Rest-N unter Miteinstellung des unaufgeklärten und vielfachen Variationen unterliegenden Amino-N. Ein anderes Einteilungsprinzip, auf das wir in der Methodenkritik zurückkommen, bezieht sich auf die beiden faktisch ermittelten, selbständigen, analytischen Größen, den komplexen Gesamtreststickstoff und den Harnstoffstickstoff (dem allerdings der Ammoniak-N anhängt). Es definiert also das Verhältnis Gesamt-Rest-N zu $Ur^{+}N$ und schließt den summarischen Amino-N (Bang) bzw. den geläuterten (Feigl und Luce) sowie die bestimmbaren Individuen aus. Es definiert den Rest-N nach $Ur^{+}N$ unter Ausschluß des »Nichtharnstoffs«, dem also echte Aminosäuren, Kreatinin und Kreatin, Purin bzw. Harnsäure, unbekannte sekundäre Kupplungsderivate usw. angehören würden. Im $Ur^{+}N$ steckt, wie methodologisch näher zu belegen sein wird, der NH_3N. Gewiß kann auch dieser aus seinen unscheinbaren Schwellenzahlen, die eine rechnerische Wertung der Norm nicht zu trüben vermögen (s. unten), pathochemisch, sogar in pathologisch-physiologischen Verhältnissen zu ganz achtbaren, relativ wohl zur Berücksichtigung zwingenden Graden aufsteigen; doch spielt nach speziellen Erfahrungen in unser heutiges Problem diese Interferenz nicht hinein. Gesamt-Rest-N und $Ur^{+}N$ können prozentisch gegeneinander

verrechnet werden, wobei sich indirekt auch der »Nichtharnstoff« ankündigt und erschließen läßt. Wir haben dieses Verfahren gewählt und, soweit möglich, den Anschluß an die schematisch strukturelle Bezeichnung nach Bang aufrechterhalten.

Tabelle und Befunde.

Die einschlägigen Ergebnisse sind in der Tabelle niedergelegt. Die Anordnung schließt sich der früher gewählten Form der in den vorangehenden Mitteilungen gebrachten Tabellen 1 und 2 (s. dort I und II) an. Altersklassen, Verteilung der Befunde über die Relation, absolut und in Prozenten nach der Gesamtzahl der in den Horizontalreihen stehenden Fälle (Beobachtungen). Die Beziehung erscheint in Stufen nach »Prozenten Ur+N von Gesamt-Rest-N« und nach der Proportion »Amino-N zu Harnstoff-N (Fraktionen!)« von Bang. Die Definition nach Feigl und Luce findet hier keine Aufnahme. Es ist die sinngemäße Fortführung der Tabellen in den früheren Mitteilungen. Wir müssen, was die statistische Beurteilung der einzelnen Glieder dieser Tabelle angeht, die gleichen einschränkenden Überlegungen anstellen in Hinsicht auf die vergleichsweise Beweiskraft der mit geringeren Beobachtungszahlen (»Fällen«) ausgestatteten Altersklassen. Das wird ohne weiteres aus der Trefferverteilung ersichtlich und muß den Anstoß zu weiterer Sammelarbeit bilden. Die Art der Durchführung von Gegenüberstellungen zwischen der Relation nach Bang einerseits und dem prozentischen Gehalt des Gesamtreststickstoffs an Harnstoff andererseits ist aus der Tabelle ersichtlich. (Abgerundete Zahlen.)

Für die Betrachtung ist eine Gliederung, deren schematische Unterlagen den früher benutzten entsprechend angepaßt sind, im Hinblick auf die beweisenden Differenzen im Lebensalter, nötig. Diese geschieht dadurch, daß in gewissem, vorweg genommenen Anklange an allgemeinere Ergebnisse moderner Methoden die Vertikelkolumnen VI und VII als »engerer Mittelbereich« angesehen werden. Sie umfassen Harnstoffprozente des Gesamtreststickstoffs von 50—60 — was in der Bezeichnung von Bang, bezogen auf Amino-N gleich 1 die Intervalle von 1 : 1 über 1 : 1,2 (Mittel nach Bang!) bis zu 1 : 1,5 darstellt —. Dieser »engere Mittelbereich« wird ergänzt nach unten durch die Stufe — 45—50 % Ur+N im Gesamt-Rest-N bzw. Amino-N zu Ur+N 1,2 : 1—1 : 1 nach Bang — in Kolumne V und nach oben durch die nächsthöhere (über der Mitte liegende) Stufe der Kolumne VIII — 60—67 % Ur+N ein Gesamt-Rest-N bzw. Amino-N : Ur+N von 1 : 1,5 — 1 : 2,0, Bang —. Außerhalb liegen Bereiche, die schon seltener (Bang, Feigl) und abwegiger sind, aber in der Norm vorkommen, und die für gewählte Arbeitshypothese über hohen Gesamt-Rest-N, relativ und absolut hohen Ur+N bzw. extreme Struktur mit steigendem Lebensalter von Bedeutung sind. Vorweg weisen wir noch einmal auf die Grundlagen unseres Materiales, auf ältere eigene Äußerungen zu dieser Frage, auf klinische usw. Beobachtung, Beurteilung hin und auf den Satz, daß die Einflüsse des Altersbegriffes relativ seien, und sonach durch die gebotene, schematisierende Anordnung in der Statistik etwas äußerlich Gezwungenes in der Zusammenfassung zeigen könnte.

Tabelle.

Beobachtungen über die Struktur des gesamten Reststickstoffs des menschlichen Blutes. Schematische Gliederung aus den absoluten Zahlen für Rest-N und Ur+N. Angabe nach Bang sowie nach Ur+N-Prozenten in Gesamt-Rest-N. Anhalt für »Nichtharnstoff« (Amino-N, Bang) mittelbar. Material zur Frage nach der Struktur des Gesamt-Rest-N in Durchschnitten, Grenzen, Trefferverteilung mit Rücksicht auf das Lebensalter. Anordnung in Stufen für die Ur+N-Beziehung sowie in Altersklassen. Trefferverteilung absolut und prozentisch.

Alters-klasse	Altersstufen (obere Grenze einschließlich)	An-zahl der Fälle	I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII		IX		X		XI	
			Ur+-Prozent 20—25 Bang 4:1 bis 3:1		Ur+-Prozent 25—33 Bang 3:1 bis 2:1		Ur+-Prozent 33—40 Bang 2:1 bis 1,4:1		Ur+-Prozent 40—45 Bang 1,4:1 bis 1,2:1		Ur+-Prozent 45—50 Bang 1,2:1 bis 1:1		Ur+-Prozent 50—54 Bang 1:1,2 bis 1:1,2		Ur+-Prozent 54—60 Bang 1:1,2 bis 1:1,5		Ur+-Prozent 60—67 Bang 1:1,5 bis 1:2		Ur+-Prozent 68—73 Bang 1:2 bis 1:2,7		Ur+-Prozent 73—80 Bang 1:2,7 bis 1:5		Ur+-Prozent 80 und mehr Bang 1:5 und mehr	
			abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	bis zum 2. Jahre	20	1	5	0	0	1	5	2	10	1	5	6	30	6	30	0	0	2	10	1	5	0	0
2	vom 2.—5. Jahr	20	0	0	1	5	0	0	1	5	2	10	5	25	7	35	2	10	1	5	1	5	0	0
3	vom 5.—10. Jahr	25	0	0	1	4	0	0	2	8	3	12	6	24	7	28	5	20	1	4	0	0	0	0
4	vom 10.—15. Jahr	25	1	4	0	0	1	4	2	8	4	16	7	28	7	28	1	4	1	4	1	4	0	0
5	vom 15.—20. Jahr	53	0	0	0	0	2	4	4	8	6	11	24	45	9	17	6	11	0	0	2	2	0	0
6	vom 20.—30. Jahr	71	0	0	2	3	0	0	3	4,3	8	11	33	46	13	18	8	11	4	5,5	0	0	0	0
7	vom 30.—40. Jahr	108	1	1	2	2	5	4,7	4	3,8	11	12	40	36	32	29	6	5,5	4	3,8	3	3	0	0
8	vom 40.—50. Jahr	112	0	0	3	2,7	2	2	8	7	12	11	28	24,5	30	26	11	10	8	7	7	6,3	3	2,7
9	vom 50.—60. Jahr	100	3	3	4	4	5	5	5	5	9	9	17	17	21	21	15	15	12	12	6	6	3	3
10	vom 60.—70. Jahr	71	4	5,5	0	0	4	5,5	5	7	8	11	9	13	13	18	10	14	9	13	5	7	4	5,5
11	vom 70.—80. Jahr	65	1	1,5	4	7	3	4,5	3	4,5	7	11	10	15,3	9	14	11	17	8	12,3	4	7	5	7,7
12	vom 80. und mehr Jahren	36	1	3	1	3	1	3	0	0	4	11	5	14	5	14	6	17	5	14	6	17	2	6

Bemerkungen. 1. Nr. I, II, III usw. sind Bezeichnungen für die Stufen der Rest-N-Gliederung nach Ur+N. 2. Ur+-Prozent = Ur+N in Prozenten des Gesamt-Rest-N. Der Rest (zu 100) ist »Nichtharnstoff« = Aminosäure-N (Bang) bzw. Aminosäure-N, vermehrt um den N aus Kreatinin und Kreatin sowie Purin (Feigl und Luce), Ammoniak-N im Ur+N (Bang), siehe Text! 3. Bang, z. B. 1:1 bedeutet: Aminosäure-N-(Fraktion) zu Harnstoff-N-(Fraktion) in absoluter Gewichtsmenge. Proportionen dieser Reihe ebenso wie Prozente für Ur+N im Gesamt-N, ebenso wie Prozente der Treffer stark abgerundet. 4. 1, 2 usw.: Altersklassen, identisch mit früheren Tabellen. 5. Bei den Stufen der Rest-N-Struktur sind die oberen Zahlen bzw. Prozente für die betreffenden ausschließlich, bei den Altersklassen einschließlich.

Den »engeren Mittelbereich« — 50—60% Ur+N im Gesamt-Rest-N, Relationen von Amino-N zu Ur+N (Bang) wie 1:1—1:1,5 (über 1:1,2) — erfüllen für die Altersklassen prozentisch nach der Gesamtzahl von einzelnen Fällen 60% (1), 60% (2), 52% (3), 56% (4), 62% (5), 64% (6), 65% (7), 47% (8), 38% (9), 31% (10), 29% (11), 21% (12). Danach bleibt also für die Altersklassen 1 bis einschließlich 2. Lebensjahr, 2 (2—5 Jahren) 3 (5 bis 10 Jahren) 4 (10—15 Jahren) 5 (15—20 Jahren) 6 (20—30 Jahren) das Niveau der Treffer etwa gleich. Der Wandel liegt, zunächst unmerklich, aufwärts der Klasse 7, 56% (30—40 Jahren), nur dadurch erkennbar, daß ein Abstieg dieser Zahlenreihe einsetzt. Von da ab geht das Absinken der Zahlenreihe kontinuierlich weiter, wie die Tabelle zeigt. Dieses Zurückweichen der Treffer im Mittelbereich ist gut erkennbar und zweifelfrei wichtig. Sehen wir nunmehr nach, wie die von hier abgewanderten Treffer sich gruppiert haben.

Den »weiteren Mittelbereich« — 45—67% Ur+N im Gesamt-Rest-N, Relationen von Amino-N zu Ur+N (Bang) von 1,2:1 über 1:1 nach 1:1,5 erfüllen für die Altersklassen beziehentlich 65% (1), 70% (2), 64% (3), 72% (4), 73% (5), 74% (6), 77% (7), 58% (8), 47% (9), 42% (10), 40% (11), 42% (12). Es kann den Anschein haben, als ob bereits dieses Zusammenrücken — die Anordnung der Stufen für die Ur+-Prozente einerseits, für die Beziehungen nach Bang andererseits, darf natürlich nicht zu weit ausgesponnen werden und würde vielleicht, anders orientiert, spezielleren Einblick gewähren — einen gewissen Ausgleich mit sich bringt. Da Stufe V (Ur+N-Prozente 45—50, Beziehung nach Bang für Amino-N zu Ur+N 1,2:1—1:1) einigermaßen gleich bleibt — ihr abweichendster Ausschlag ist 16% in Altersklasse 4 (10—15 Jahre), mit Sicherheit ohne speziell physiologischen oder pathologischen Untergrund —, kann nur die obere Erweiterung des Mittelbereiches durch Stufe VIII die Ursache sein. Diese — 60—67% Ur+N, Beziehung nach Bang 1:1,5 bis 1:2,0 — zeigt nun tatsächlich, nach einigen Schwankungen in den niederen Altersklassen, von Klasse 7 an Aufrücken, 10% (8), vermutlich mittlerer Trefferanteil!) 15% (9), 14% (10), 17% (11), 17% (12), das hieran mitbeteiligt ist.

Zusammenfassend wäre über die statistische Einreihung der Befunde in den Mittelbereich zu sagen, daß also in mittleren Lebensjahren bis etwa Alterklasse 8 (gegen 50 Jahre) — wohlgemerkt in größeren Beobachtungsreihen — $^3/_5$—$^2/_3$ aller Treffer bei Reststickstoffuntersuchungen an gesunden nüchteren, gut ernährten, ausgeruhten Männern absolute Mittel-

werte mit 50—60 % Harnstoff in der komplexen Größe zeigen, und daß entsprechend an 3/4 der Treffer Harnstoff ergeben, der zwischen 45 und 66 % des Gesamt-Rest-N steht. Es liegen also für Männer der genannten Jahre und des beschriebenen Zustandes rund 1/4 aller zu wertenden Beobachtung oberhalb bzw. unterhalb der ebengenannten Schranken des erweiterten Mittelbereiches. Ihre Verteilung auf fernere Stufen wird uns weiter unten beschäftigen müssen.

Zieht man durch eine schematisierende Altersgruppierung eine statistische Grenze, so fällt diese in größeren Reihen etwa auf das 50. Lebensjahr. Dort vollzieht sich langsam und sicher eine Wendung in der Struktur des gesamten Nichteiweißstickstoffes. Unter allmählichem Absinken der Treffer, die den engeren sowohl wie den weiteren Mittelbereich erfüllen, fallen 2/3, später 4/5 für ersteren, die Hälfte bzw. 3/5 des letzteren auf Beträge, die Harnstoffprozente des Gesamt-Rest-N unter 50 und über 55 (Relation Bang außerhalb 1 : 1,2—1 : 1) bzw. unter 45 und über 67 (Relation Bang außerhalb 1,2 : 1 und 1 : 2). In diesen Verhältnissen wird also die Bestimmung des Nichtproteinstickstoffes und seines Harnstoffanteiles auf Prozente und Relationen außer durchschnittsgemäßer Art eher stoßen.

Wird nunmehr der weitere Mittelbereich nach oben begrenzt (Schwelle 67 % Harnstoff im Reststickstoff, Relationen nach Bang außerhalb 1 : 2—1 : 5), so zeigt die nächste Stufe IX (68—73 % Ur+N im Gesamt-Rest-N, Beziehung nach Bang 1 : 2—1 : 2,7) anfänglich eine gewisse Unsicherheit in der prozentischen Anteilnahme an den Treffern, später nach Altersklasse 8 ein Zuwachsen. Stufe X (73—80 % Harnstoff im Gesamt-Rest-N, Relation Bang 1 : 2,7—1 : 5) ist unsicher (statistische Einschränkung) früher vertreten, sicher und steigend erst nach Klasse 7 (3 %), 8 (6 %), 9 (6 %), 10 (7 %), 11 (7 %), 12 (17 %). Ebenso wie diese, die Bedeutung also erst in höheren Lebensjahren erlangt, und auch ausgesprochener, zeigt sich Stufe XI (80 % Ur+N und mehr im Gesamt-Rest-N, Relation Bang 1 : 5 und mehr) fehlend bis Klasse 8, tritt sie dann steigend auf bis schließlich 6 % und 7 % (Altersklasse 12 bzw. 11).

Bei gesunden Kindern und Männern kommen unter den erörterten Voraussetzungen Strukturverhältnisse des Gesamtreststickstoffes vor, die mehr als 66 % Harnstoff-N nachweisen in rund 10—20 % der Treffer aller Untersuchungen bis zur angeführten Altersgrenze von 50 Jahren. Über 73 % Harnstoff liegen bis zur gleichen Limitation nur (zumeist unter) 5 %

der Treffer, darüber — immer unter den Verhältnissen unserer klinischen usw. Voraussetzungen und statistischen Gliederung — keine Treffer mehr.

Beide (höheren) Grade der Ur+N-Beteiligung wachsen erst im höheren Alter zu Bedeutung, wie die Tabelle zeigt und wie auch teilweise erklärt wurde. So gibt sich — Zusammenziehung aller Altersklassen über 60 Jahre, abgerundet — in $^1/_4$—$^1/_3$ der Proben die Möglichkeit, Treffer mit mehr als 67% Harnstoff im Gesamt-Rest-N zu erzielen, in $^1/_{10}$—$^1/_8$, bzw. mit mehr als 73% entsprechend. Ausgedrückt in der Betrachtungsweise nach Bang und bezogen auf die vorstehenden Absätze würden mit 10—20% Treffwahrscheinlichkeit — für jüngere und mittlere Lebensalter — Relationen von Amino-N zu Harnstoff-N über 1 : 2 vorkommen können, die weit überwiegend unter 1 : 1,27 bleiben. In der Stufe 1 : 2,7—1 : 5 würden (Stufe X, Klassen 1—8) fast alle unter 1 : 4, also (um 75% Ur+N) liegen. In den Altersklassen erscheinen (vgl. Tabelle) Relationen unter 1 : 5 (meist 1 : 4) wie genannt ($^1/_4$—$^1/_3$ der Proben) und über 1 : 5—1 : 6 (rund $^1/_{10}$ entsprechend). Nach untergelegtem Beobachtungsmaterial und anschließender Betrachtung fällt daher der Kreis abwegiger Amino-N (Ur+N-Relationen und hoher Ur+-Prozente) geringer aus als in der Statistik von Bang. Mit ihrem Vorkommen und ihrer Berechtigung in normalen Verhältnissen muß sachgemäß gerechnet werden.

Wenden wir uns nun zu den Abschnitten, die niedere Harnstoffprozente und umgekehrte Relationen (auf 1 Ur+N das Vielfache von Amino-N) zeigen, so beschäftigen uns die Stufen IV, III, II, I der Tabelle. Stufe IV (40—45% Ur+N im Gesamt-Rest-N, Relation Amino-N: Ur+N 1,4 : 1—1,2 : 1) ist in allen Reihen, wenn man die relative Stichhaltigkeit und Zufallstreffer bedenkt, leidlich konstant vorhanden und zwar so, daß ihre Bedeutung praktisch im Auge zu behalten ist. Die prozentische Anteilnahme an den Fällen schwankt um 7 und liegt oft noch darüber. Niedriger, zumeist unter 5%, ist die Beteiligung an der nächsten Stufe III (33—40% Ur+N-Relation das Doppelte bis 1,4 fache des Ur+N an Amino-N); leidliche Konstanz, auch in den Altersklassen. Diese erscheinen reicher an den Befunden der Stufe II (25—33% Ur+N, Relation von Amino-N zu Ur+N 3 : 1 bis 2 : 1). Mit Sicherheit ist dasselbe der Fall für Stufe I (20—25% Ur+N im Gesamt-Rest-N, Relation bzw. 4 : 1—3 : 1). Die Summe für Stufen I—IV, berechnet für die Altersklassen 9, 10, 11 erreichen 10 bis 18% der Treffer, eine Zahl, hinter der die Gesamtheit der gesunden Männer mittleren Alters zurückbleibt, was noch die statistisch-kritische Gegenwertung erhärten kann.

Wir haben also für den gesunden Erwachsenen in größeren Reihen mit rund 10—15% Treffwahrscheinlichkeit auf Relationen zwischen Amino-N und Ur+N unter 1,2 : 1 (Ur+N% unter 45) zu rechnen. Der weitaus größte Teil liegt nicht außerhalb 1,4 : 1 und 40%; doch kommen selten solche von 2 : 1, 3 : 1 und ganz vereinzelt 4 : 1, d. h. rund 35, 30, 22% Ur+N im Gesamt-N vor. Anders im Alter! Wie die Tabelle zeigte, und die kurze Betrachtung belegte, reichen die Beobachtungen ganz beachtlich in die Stufen I—IV hinein, so daß mit dem Vorkommen und der Objektivität solcher Relationen gerechnet werden darf.

Vom Standpunkte unserer Arbeitshypothesen aus läßt sich das gleiche — in übertragenem Sinne — dartun für die Relationen bzw. die Struktur des Nichtproteinstickstoffes nach seinen Hauptfraktionen für den absoluten Gesamt-Rest-N und seinen Ur+N. Die ziemlich beträchtliche, wenn auch nicht schematisierbare Einheitlichkeit der Verhältnisse im mittleren Lebensalter geht schrittweise verloren; ein objektiver Maßstab ist die Auflösung des engeren wie des erweiterten Mittelbereiches, aus dem die Treffer in die extremen Flügel der Stufenreihe abwandern. Es bilden sich also Verhältnisse heraus, die auf Faktoren schließen lassen, deren Tendenzen verschieden gerichtet sein müssen, wo nicht die äußeren Determinanten des Stoffwechsels, zur Möglichkeit gesteigerter Wirkung (gegen den gesunden Mann in voller Lebenskraft) gelangend, vorausgesetzt würden. Das Problem dieser Umstände ist nicht mehr deskriptiv-biochemischer Art, sondern seine Lösung ruht im experimentellen Gebiete, an dem wir arbeiten, und über dessen Förderung zu berichten sein wird.

Sollte nun die Frage nach dem Überwiegen der Abwanderung in die eine oder die andere Richtung noch Bedeutung finden, so würde zu sagen sein, daß die Steigerung der Relationen auf seiten der Ur+N-Fraktion sichtlicher ist. Das führt zum Zusammenhange mit den Schwellen und Extremen der Harnstoffanteile, so wie er sich in der betreffenden Mitteilung darbot.

Naturgemäß ist die Diskussion des Verhältnisses vom Gesamtreststickstoff zum Harnstoffanteil nur eine ziemlich einseitige Form der Darstellung und Beurteilung von den Strukturerscheinungen des Reststickstoffs. Da es jedoch gelungen ist, an Hand weiterausgreifenden Materials zu zeigen, daß diese Relation seinerseits ein Angriffspunkt kritischer Betrachtung der Verhältnisse des Rest-N-Spiegels im Blute sein kann, und daß die fraglichen Abweichungen erhebliche und in statistischer Gliederung schlagende sind, so erlangen sie selbständige Bedeutung für die Frage nach dem Verhalten

des Nichtproteinstickstoffes unter dem Eindrucke allgemeiner Alterserscheinungen.

Der Nachweis, daß nicht nur die komplexe Größe, der Gesamt-Rest-N, sondern auch der Harnstoff-N in Gestalt der »Harnstofffraktion« im Sinne von Bang, mit steigendem Alter Anstiege darbieten könne, daß damit auch die Relationen andere werden, ist nunmehr in weitschichtigen Beobachtungen erbracht werden. Bei ihrer Darlegung und Beurteilung hat sich die statistische Zusammenfassung, aus der die Trefferwahrscheinlichkeit und die stufenweise Verteilung von Einzelbefunden hervorgeht, als notwendig zum Verständnis und zum Vergleiche mit den sonstigen Normalien verwiesen.

Mittelbare Ergebnisse liegen nach den früheren Mitteilungen zur Frage der absoluten Werte wie der jetzigen des Strukturschemas in der Aufstellung von Durchschnitten, Grenzen und Verteilungsquoten, die den gesunden, nüchternen, befriedigend ernährten, ausgeruhten Mann, ferner das Kindesalter und Übergangsjahre betreffen. Für die praktische Beurteilung ergaben sich Anhaltspunkte, die naturgemäß stichhaltiger als diejenigen aus früheren Mitteilungen sein dürften.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird zunächst die Diskussion über den »Nichtharnstoff« — Amino-N, Kreatinin und Kreatin, Purin — sowie über Ammoniak nicht angeschnitten. Auch diese krystalloiden N-Stoffe der Rest-N-Fraktion werden für sich wie in der Strukturfrage unserer ursprünglichen Hypothese zu unterstellen sein. Gleichfalls Gegenstand einer späteren Arbeit sind detaillierte Vollanalysen für »rein normale« Fälle wie für die Extreme der beschriebenen Statistik, die in der summarischen Zusammenfassung nicht wiederzugeben sind. Mit dem Übergange in die Spezialfragen des Rest-N-Gebietes verlassen wir den Boden des technischen Untersuchungsganges nach J. Bang, dessen großer, praktischer Wert — frei von jeder Methodenkritik — ausdrücklich betont wird. Eine fernere Mitteilung wird über Experimentalarbeiten zur Aufklärung der »Normalien«, physiologischer und pathologisch-physiologischer Einflüsse auf die Erscheinungen des Rest-N-Gebietes zu berichten haben.

Die einschlägige Literatur ist teils in den vorhergehenden Mitteilungen angezogen worden, teils ist sie im nächsten Abschnitt über den »Nichtharnstoff« ohnehin eingehender zu belegen.

XI.

Aus dem chemischen Laboratorium des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.

Neue Beiträge zur Kenntnis des Reststickstoffs der Blutflüssigkeit, der Kritik einschlägiger Methoden, der Beurteilung und Anwendung in Klinik und Pathologie.

IV. Mitteilung.

Kreatinin, Kreatin und Harnsäure unter physiologischen Verhältnissen und in Beziehung zum Lebensalter, sowie über die Beteiligung dieser Stoffe am Aufbau des Reststickstoffs im nüchternen Blute.

Von

Joh. Feigl.

In der ersten Mitteilung war der gesamte Nichtproteinstickstoff des menschlichen Blutes, in der zweiten die Harnstofffraktion der komplexen Größe nach absoluten Zahlen Gegenstand der Untersuchung gewesen. In der dritten Arbeit betraten wir das Gebiet der Strukturverhältnisse auf Grund der Beziehungen zwischen Gesamtreststickstoff einerseits und Harnstoff andererseits. Dabei wurde der nicht selbständig bestimmte Anteil als »Nichtharnstoff« zunächst aus der Betrachtung ausgeschieden. Mittelbar figuriert er im Sinne der Definition nach J. Bang im Strukturschema, das später von Joh. Feigl und H. Luce modifiziert wurde im Hinblick auf pathologische Verhältnisse.

Nunmehr soll unter den Arbeitshypothesen und Voraussetzungen, die bisher für das Untersuchungsgebiet maßgebend gewählt worden waren, der »Nichtharnstoff« in die Diskussion gestellt werden. Dabei beschreiten wir den folgenden Weg. Die Auflösung des summarischen Begriffs des »Aminosäure-N« von Bang, des maß-

gebenden Teiles vom »Nichtharnstoff« soll nach dessen bekannten Komponenten erfolgen. Aus diesem Kreise schließen wir das präformierte Ammoniak aus, das, wie erörtert, mit dem Harnstoff gemeinsam den »Harnstoff-N« von Bang bildet. Daß wir bei diesem Vorgehen die methodisch-technische Basis von Bang verlassen müssen, was uns der bisherige Stand unserer einschlägigen Erkenntnismittel aufzwingt, ist in früherer Darlegung betont worden. Mit dem Übergange unterwerfen wir uns den Konsequenzen des gesteigerten Bedarfes an Analysenmaterial und geraten somit in engere Kreise der Durchführbarkeit unserer Sammelarbeit.

Den hohen, inneren Wert dieser mühseligen Tätigkeit haben schon frühere Untersucher erkannt. Z. B. hat Bang in seinen grundlegenden Arbeiten, die an der Schwelle neuer Perioden der chemischen Blutanalyse stehen, ihre Notwendigkeit ausdrücklich unterstrichen. Sie ist, wie schon früher mehrfach dargelegt, dringend gerade im Sinne der Anwendung des Reststickstoffgebietes auf medizinisch-pathologischen Gebieten, die unter mangelhafter Erkenntnis der »Normalien« zum Schaden des Ansehens einschlägiger Methoden empfindlich gelitten haben. Darüber hinaus bedarf aber die deskriptive Biochemie des Blutes der umfassenderen Sammelarbeit mit statistischer Durchdringung gleichfalls. Doch sind, wie gesagt, diese Ergebnisse zunächst die Folge einseitiger Fragestellungen, die nach früheren Richtlinien auf experimentellen Wegen zu erweitern sind, indem die Wandlungen im Bestande eines Organismus physiologisch wie pathologisch-physiologisch unter definierten, stationären usw. Verhältnissen nachdrücklich untersucht werden müssen.

In der allgemeiner gehaltenen Einführung zu den im Flusse befindlichen Arbeiten haben wir bereits kursorisch über einige Komponenten des Rest-N-Gebiets gesprochen und unter diesen diejenigen hervorgehoben, die zu einer Auflösung des Begriffs der »Amino-N«-Fraktion von Bang führen müssen. Wie gesagt, blieben methodologische Diskussionen außerhalb des Rahmens dieser Arbeit; sie wurden nur nach der prinzipiellen und begrifflichen Seite gestreift. Wir hätten zunächst dieses Vorgehen der rückläufigen Auflösung des »Amino-N« (Bang) zu erörtern und zu begründen. Es scheint somit unter Umständen notwendig, wenn wir in der geplanten Disposition fortfahren, den »Amino-N« als solchen beschreibend und statistisch an Hand unserer Fälle zu betrachten. Bekanntlich hat Bang ihn in absoluten Werten — der Differenz vom Gesamt-Rest-N einerseits und dem Ur+N (Fraktion) andererseits — sowie in der Relation, die uns zur Diskussion der Strukturverhältnisse in zweiter Linie führte, mit

angegeben. Von diesem Vorgehen mußten wir angesichts unseres weitschichtigen Materials abweichen. Eben dieses nimmt uns in der statistischen Anordnung nach Stufen und Klassen — siehe die Mitteilungen I, II, III — die Möglichkeit des Einblickes in die Beziehungen für einzelne Fälle und Gruppen von diesen. Dabei schließt sich die Durchführbarkeit von direkten Angaben für den summarischen »Amino-N« (Bang) von selbst aus. Andererseits ist in der Tabelle der Mitteilung III — Struktur des Gesamt-Rest-N nach Ur+N-Befunden — implizite die Zusammenfassung der Rest-N-Gliederungen unseres Beobachtungsmaterials mit niedergelegt. Da nun andrerseits speziell die Fragestellung nach dem wirklichen »Amino-N«, der dem berechneten von Feigl und Luce nahestehend bzw. gleich sein dürfte, im Verlaufe der letzten Jahre sich zu großer Bedeutung ausgewachsen hat, werden wir uns mit ihren Ergebnissen und Folgerungen in besonderer Darlegung beschäftigen müssen, um so mehr, als die schrittweise Betrachtung, wie früher und jetzt vom Verfasser angenommen wird, die Übersichtlichkeit und direkte Benutzung der einzelnen Abschnitte erleichtern dürfte. Es mag hier nur so viel gesagt werden, daß auch in Hinsicht auf den reinen »Amino-N« die bisher betretenen, methodischen Wege so verschieden sind, sowohl was die Isolierung der gesuchten Fraktion, als auch was ihre analytische Bestimmung angeht, daß auseinanderfallende, zunächst unmittelbare Ergebnisse, wie mittelbare Folgerungen uns nicht wundernehmen dürfen. Feigl und Luce haben in speziellen Fällen extremer Aminazidämien Versuche zur Methodenkritik angebahnt, die auf Verfahren von D. D. van Slyke, V. Harding und R. Mac Lean u. a. stehen, und die naturgemäß Rückendeckung in den rein chemischen, präparativen Resultaten von E. Abderhaltens Arbeiten suchen müssen. Nachdem C. Neuberg (mit P. F. Richter und H. Strauß) pathochemische Verhältnisse erstmalig angegriffen hatte, ist Abderhalden systematisch in großen Untersuchungsreihen mit bestimmten, auch mittelbar wichtigen Ergebnissen (Uraminosäuren s. Mitteilung II u. a.) an die »Normalien« herangetreten. Variationen der Stammethode nach van Slyke sind in der Literatur aufgetaucht; A. Rosenberg und J. C. Bock verdanken wir praktische Ergebnisse. Wie Feigl und Luce darlegen, haben weitere Forscher (M. Gorchkoff, W. Grigorieff und A. Koutoursky u. a.) den Anschluß an die Pathochemie des Amino-N mit selbständigen Bestimmungsformen gesucht, haben van Slyke (und Mitarbeiter) sowie amerikanische Autoren Tatsächliches beigetragen, haben E. Zunz und P. György physiologische Versuche angestellt. Später kam in der Hand italie-

nischer Forscher die Formoltitration »mikrovolumetrischen« Maßstabes hinzu.

Abgesehen von diesen Arbeitsmethoden, die der selbständigen analytischen Ermittlung des reinen »Amino-N« dienen wollten, und die natürlich in der Hand noch weiterer, praktischer Untersucher lagen, zielte die Erforschung der Amino-N-Verhältnisse auf die rechnerische Darstellung in den Zahlenwerten und Relationen des Rest-N-Gebietes. Hier wären direkte Experimentalergebnisse von Bang sowie Diskussionen von V. C. Myers (und Mitarbeitern) sowie von Feigl zu nennen. Praktische Interessen verfolgten nicht ohne gute Ausblicke die genannten Untersucher. Hinweise auf die Arbeit von A. O. Gettler und W. Baker (u. a.) gehören, soweit sie den »Residual-N« im Sinne des »berechneten Amino-N« von Feigl und Luce betreffen, hierher. Ältere, sowie vereinzelte, differente Anschauungen sollen im Rahmen der Methodenkritik genannt werden.

Die Auflösung des Begriffes vom summarischen »Aminosäure-N« (Bang) geht über die Analyse von Kreatinin und Kreatin sowie von Harnsäure als Vertreter der Purine. Bang stellte sich auf den Standpunkt, daß diese Substanzen nebensächlich am Aufbau des Nichtharnstoffs beteiligt seien, und hat damit im großen ganzen recht. Einschränkungen dieser Auffassung sind andererseits darum geboten, weil einmal die beschreibende Biochemie wie auch Klinik und Pathologie Interesse an den genannten Stoffen — Kreatinin, Kreatin, Harnsäure — gewonnen haben und mit einschlägigen Befunden häufig argumentieren, weil ferner der »reine Amino-N« als unmittelbarer Begriff wie durch mittelbare Erkenntnis breitere Ausdehnung erlangte (Ernährungsphysiologie, deskriptive Angaben, Pathochemie), weil beide Gruppen wichtige Angelpunkte methodenkritischer und analytischer Forschung, Mittel zum Zwecke und Selbstzweck im Gebiete des Rest-N sind; endlich angesichts der Tatsache, daß sowohl normalphysiologische wie auch pathologische Verhältnisse einseitige Steigerungen (z. B. Hyperurikämie) bei normalen, wie gelegentlich auch bei erheblich herabgedrückten Gesamt-Rest-N-Werten heraufführen. Damit dürften die Anlässe zur eingehenderen Forschung in diesen Reihen umrissen sein. Allgemein praktisches Interesse gewinnt alles Vorkommen, in dem die Summe des Kreatinin-Kreatin-Purin-N relativ hoch dem berechneten »Amino-N« gegenübertritt, in dem also der zumeist handliche Begriff der Fraktion von Bang auffallend mehrdeutig wird. Daß dies der Fall sein kann, sei hier an dem Extrem für den summarischen Amino-N von Bang — 3,0 mg für 100 ccm

Blut — gezeigt, an dem die übrigen N-Träger noch Anteil haben (s. unten). Im übrigen ist nicht zu bezweifeln, daß wir in Gestalt des berechneten »Amino-N« (Feigl und Luce) ein besseres (rechnerisches!) Hilfsmittel für die in ihm enthaltene Fraktion besitzen, als in dem Begriffe von Bang. Wir betonen wiederum die Einschränkung unserer Stellungsnahme, hergeleitet aus dem erzwungenen Aufgeben der echten Mikrochemie von Bang und dem nötigen Übergange in Analysenformen mit höherem Anspruche an Blut. Überall, wo es sich um klinisches Material handelt, auch in Selbstversuchen sowie bei (höchstens) etwa dreifachen Entnahmen am Tage, steht Blut genug zur Analyse von Kreatinin, Kreatin und Harnsäure zur Verfügung, da sowohl Schüttelblut wie Fluorid- oder Zitrat- oder Oxalatblut zur Prüfung nach Bang herangezogen werden kann. Immerhin sinkt die Möglichkeit zu Reihenversuchen auch an Tieren ganz erheblich ab, wennschon amerikanische Autoren derart vorgegangen sind (s. später). Über Blutentziehung und Zusatz von Ringerlösung ist hinsichtlich des Einflusses auf die Rest-N-Verhältnisse gar manches zur Sprache gekommen; indes ist sicher höchste Vorsicht in der Benutzung von Zahlen geboten.

Bleiben wir nunmehr bei unserem Leitgedanken, der sich mit der Möglichkeit von Einflüssen des Alterns auf den Rest-N-Bestand des Blutes beschäftigt, so haben wir zunächst Kreatinin und Kreatin sowie die Purine (Harnsäure) abzuhandeln und dann den N dieser Gruppe summarisch zu verfolgen. Was die einschlägigen, methodischen Verhältnisse, d. h. Reichweite, Stichhaltigkeit und Spezifizität von Isolierung und analytischer Bestimmung angeht, so beziehen wir uns hier nachdrücklich auf die besten und tunlichst exakten Wege, nicht auf diejenigen, welche relative Verhältnisse zu schildern beabsichtigen. Uns liegt an möglichst objektiven Zahlenbefunden, während für Klinik und Pathologie vereinfachte Ausführungen unter Umständen diskutierbar sein können.

Was zunächst den gegenwärtigen Stand der Kenntnisse über das Vorkommen von Kreatinin und Kreatin im Blute angeht, so sei auf die bisherigen und zurzeit dem Abschluß nahen Abschnitte der Untersuchungen des Verfassers hingewiesen. Die Grundlagen sind in den Variationen der Pikrinsäure-(Kolorimetrie-)Methodik von O. Folin gegeben, deren Anfänge bis 1904 zurückreichen, und die fortdauernd verbessert und präzisiert, auf das Blut übertragen (1914), für die einschlägige Analyse neu durchkorrigiert und modifiziert (1917) wurden. Wir nennen W. Denis und E. A. Doisy als Mitarbeiter Folins und heben ausdrücklich die Untersuchungen von V. C. Myers (mit M. S. Fine und W. G. Lough, C. V. Bailey),

L. Morris, L. Baumann u. a. hervor in Rücksicht auf die scharfen, methodenkritischen Polemiken zwischen F. H. Mac Crudden und C. S. Sargent einerseits, O. Folin und E. A. Doisy sowie H. Hunter und W. R. Campell andererseits, an denen Joh. Feigl im Zusammenhange mit eigenen Arbeiten teilnahm. O. Neubauer, M. Rosenberg, A. O. Gettler und W. Baker, vordem Feigl und Lucé u. a. haben ihrerseits Beiträge geliefert. Der Stand zu Beginn des Jahres 1917 wurde in zusammenfassender Untersuchung methodisch-analytischer, deskriptiver und kritischer Art von Feigl dargelegt. In dieser Arbeit, die sich eingehend mit der Frage der Interferenten der Kreatininreaktion und anderen Gesichtspunkten beschäftigte, findet sich zum ersten Male statistisch verwertbares Material großen Umfanges und verschiedener Charakteristik bei prinzipieller Übereinstimmung mit den Auffassungen von Folin und Myers unter Ablehnung anderer Standpunkte. Namentlich die »Normalien« wurden zum ersten Male reichlich und kritisch belegt, wobei indes ein nicht unbeträchtlicher Abstand gegen die Zahlen von Gettler und Baker unüberbrückbar blieb. Diese Grundlagen erweiterte Verfasser in einer zweiten Mitteilung durch Einbeziehung Jugendlicher und durch Abhandlung analytischer Präzisierungen mit Eingehen auf die hochwichtige Polemik über die Stichhaltigkeit der Bestimmung des Blutkreatinins. Weitere Ergebnisse, die sich wie die vorigen unter die Frage nach den Einflüssen von Schwankungen mit dem Lebensalter einordnen ließen, wurden an älteren Leuten gewonnen. Sie sind bisher nicht veröffentlicht und werden in der Sammeltabelle aufgeführt. Verfasser sieht unter Hinweis auf seine erste Mitteilung über Blutkreatinin von der Gegenüberstellung anderer Urteile zu den »Normalien« ab und legt seine eigenen Resultate, deren Anfänge in die Diskussion zur Restreduktion des Blutzuckers eingeführt wurden, den heutigen Erwägungen zugrunde.

Viel enger ist der Kreis von Arbeiten, die sich mit dem Kreatin des Blutes beschäftigten. Pathochemisch häufiger — so von Myers und Fine (Nephritis), A. C. Woods (desgleichen), Feigl und Luce (Leberatrophie, Avitaminosen), Feigl (breite Untersuchungen, Inanition u. a.), Folin und Denis (verschiedene Fälle) mit genauen Ergebnissen charakterisiert, ist die normale Kreatinämie vergleichsweise mäßig belegt worden. Folin, Verfasser, Gettler und Baker sind, abgesehen von älteren, unzutreffenden Angaben (Letsche), die maßgebenden Untersucher. Auch hier sind noch nicht alle Fragen geklärt trotz der methodologischen Arbeiten von Folin, Verfasser, Morris u. a. Es fehlt an guter Übereinstimmung, seit Gettler und Baker ihre relativ niedrigen Werte veröffentlichten, die — wie beim Kreatinin — darum auffallen müssen, weil ihre Rest-N- und Ur+N-Zahlen relativ hoch liegen (s. später). Verfasser hat seine Ergebnisse über Kreatin in den statistischen Fragen denen über Kreatinin an Wichtigkeit nachgeordnet, indes ist die Reichhaltigkeit dieser, verglichen mit den Zahlen der übrigen Untersucher, recht groß. Verfasser erinnert an seine Vermutung, daß das Kreatin vielleicht zum Teil in leichter, sekundärer Bindung steckend gedacht werden könnte. Praktisch — in der Anwendung — überwiegt das Kreatin doch in unserer Frage wegen der höheren absoluten Beträge (daher der N-Gehalt) das Kreatinin.

Die Ergebnisse über Kreatininämie gesunder Männer verschiedener Altersklassen unter Berücksichtigung der allgemeinen Vorbedingungen (Ernährungszustand, Ruhe, Nüchternheit usw., Entnahme und Analyse) sind in der anschließenden Tabelle zusammengefaßt.

Überblicken wir zunächst die in der Tabelle niedergelegten Ergebnisse isoliert — ohne synoptische Gegenüberstellung der Befunde für das ganze Rest-N-Gebiet (s. unten) nur vom Standpunkte der Kreatininämie bei normalen, männlichen Individuen unter den eingangs gemachten Voraussetzungen —, so läßt sich ein Aufrücken der oberen Grenzbefunde mit steigendem Alter überzeugend dartun. Über die Ursachen dieser Erscheinung — sowohl systematisch-biologischer wie methodisch-analytischer Natur — kann an dieser Stelle nicht diskutiert werden. Es darf aber der Besonderheiten des Kreatinin-Kreatinhaushaltes, der wechselseitigen Beziehungen, der Umbildung gedacht werden, die später unter den Erscheinungsformen der Kreatininurie und Kreatinurie abzuwägen sein werden. Was die oberste Stufe — Werte von 2,5 und 2,6 mg (Grenze) für 100 ccm Blut — anlangt, so erscheint sie nur mit 1 % bzw. 2 %, 4 % der Gesamttreffer in den Altersklassen F, bzw. G, H, bei geprüften und pathologisch kaum anfechtbaren Fällen. Die nächstniedere Stufe (2,0 bis 2,5 mg für 100 ccm Blut) ist zunächst mit Werten von 2,1 und 2,2 mg, selten darüber, vertreten in 8 % bzw. 12 %, 6 %, 12 %, 14 %, 18 % in den Altersklassen C, D, E, F, G und H; sie fehlt bei den Kindern (A) und Jugendlichen (B) durchaus. Auf die speziellen klinisch-diagnostischen Verhältnisse unserer Personen sei hingewiesen (a. a. O). Auch hier ein Zuwachsen mit dem Alter! Die Zusammenziehung dieser Gruppen hoher Werte (5, 6) ergibt 0 % (A), 0 % (B), 8 % (C), 12 % (D), 6 % (E), 13 % (F), 16 % (G), 22 % (H). Diese Zahlen zeigen den Abfluß aus den mittleren Bereichen und die Möglichkeit höherer Einzeltreffer an.

Der untere Schwellenwert (Gruppe 1, Kreatinin unter 1,0 mg für 100 ccm Blut) ist prozentisch hoch vertreten bei A (42 %), B (33,3 %), er fällt in den mittleren Altersklassen C (10 %), D (12 %), E (14 %), F (11 %), wobei also der hierher gehörige Durchschnitt rund 12 % wäre; und steigt auf 18 % bzw. 20 % in G und H. Auch hierhin findet mit dem Alter ein Abfließen aus der Mitte statt. Wie steht nun diese selbst da? In der Gruppe 4 (1,5—2,0 mg Kreatinin für 100 ccm Blut) liegt der Schlüssel zum Verständnis des Verhaltens; sie zeigt durch die Reihe ein Ansteigen und ein Verhalten auf rund 36 % in den höchsten Klassen, während für die mittleren Jahre (C,

Tabelle. Physiologische Kreatininämie.

Präformiertes Kreatinin im Blute normaler männlicher Individuen. Nüchternwerte (usw.) Milligramm für 100 ccm Vollblut. Altersklassen A, B, C, D usw. Stufenweise Anordnung der Kreatininzahlen, absolut und prozentisch nach den Fällen der einzelnen Altersklassen. Methodik und Statistik siehe bei Joh. Feigl, Über das Vorkommen von Kreatinin und Kreatin im Blute 1917/18.

Altersklasse	Altersstufen (obere Grenze einschließlich)	Anzahl der Fälle	1 unter 1,0 mg Kreatinin		2 1,0—1,2 mg Kreatinin		3 1,2—1,5 mg Kreatinin		4 1,5—2,0 mg Kreatinin		5 2,0—2,5 mg Kreatinin		6 2,5 und mehr mg Kreatinin	
			absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
A	Kinder unter 10 Jahren	36	15	42	15	42	6	17	0	0	0	0	0	0
B	Jugendliche von 10—15 Jahren	30	10	33,3	10	33,3	9	30,0	1	3,3	0	0	0	0
C	Männer von 22—42 Jahren (Gesunde)	50	5	10	12	24	20	40	9	18	4	8	0	0
D	Männer von 20—42 Jahren (Geheilte)	50	6	12	8	16	16	32	14	28	6	12	0	0
E	Männer von 40—50 Jahren	72	6	14	14	19	24	33	24	33	4	6	0	0
F	» » 50—60 »	100	11	11	18	18	21	21	37	37	12	12	1	1
G	» » 60—70 »	50	9	18	5	10	10	20	18	36	7	14	1	2
H	» » 70—80 »	50	10	20	6	12	6	12	18	36	8	16	2	4

Bemerkungen. Altersklassen A und B bei Joh. Feigl, Über Kreatinin und Kreatin II, Biochem. Zeitschr. 1918, Tabelle I, II und III; Altersklassen C und D bei Joh. Feigl, Über Kreatinin und Kreatin I, Biochem. Zeitschr. 1917, Tabelle III und IV; Altersklassen E, F, G und H, Ebenda 1918.

D, E) $^1/_4$—$^1/_5$ der Treffer hierhin orientiert ist. Nach obigem läßt sich also auch für die Kreatininämie in größeren Reihen klinisch-pathologisch gut charakterisierter Fälle ein allgemeines Aufrücken dartun. Nunmehr haben wir, soweit die einseitige Betrachtung ohne Anschluß an die besonderen Glieder des Rest-N-Gebietes dies überhaupt zuläßt, uns über die Normalien in absoluten Werten nach Molekülen zu äußern.

Der große Durchschnitt für die Kinder (A) bzw. für die Jugendlichen (B) liegt mit rund 80% bzw. rund 67% bei 1,0 bzw. 1,0 mg. Dabei liegen 17% bzw. 30% zwischen 1,2 und 1,5 mg Kreatinin für 100 ccm Blut, nach einzeln durchgeführter Durchschnittsberechnung bei 1,3 bzw. 1,42 mg. Für die Klasse C ist der allgemeine Durchschnitt 1,41 mg, für Klasse D 1,5 mg mit je rund 20% um 1,0 mg, rund 10% über 2,0 mg (C) sowie (D), mit rund 20% um 1,7 mg und rund 30% um 1,75 mg. Hier findet also ein Ausstreuen über einen größeren Bereich statt. Die gute Hälfte entspricht dem mittleren Durchschnitt, der Rest den genannten Extremen, die sonach absolut in Überschlagsrechnungen einzustellen sind. In den nun folgenden Altersklassen liegen an bzw. eng um 2,0 mg Kreatinin für 100 ccm Blut 33% (E), 50% (F), 52% (G), 58% (H), also steigende Anteilnahme an den höher- bzw. hochnormalen Befunden der Stufen 4, 5, 6, während gleichzeitig die niedrigen Grade um bzw. auf 1,0 mg Kreatinin unkonstant um 20% schwanken, und die Mitte nach oben hin weniger besetzt erscheint. Aus Gründen der Raumersparnis sehen wir von näher eingehender Besprechung sowie von tabellarischer Wiedergabe dieser Durchschnitte ab, an denen uns im Interesse der absoluten »Normalien« gelegen sein muß. Diese beziffern sich also nach den vorstehend gelieferten Grundlagen für die entsprechend gegliederten Altersklassen wie folgt:

A zu $^4/_5$ der Treffer auf 1,0 mg, zu $^1/_5$ auf 1,3 mg Kreatinin.

B zu $^2/_3$ der Treffer auf 1,0 mg, zu $^1/_3$ auf 1,42 mg Kreatinin.

C zu rund $^3/_5$ der Treffer auf 1,5 mg, zu $^1/_5$ auf 1,70 mg, zu $^1/_5$ auf 1,0 mg, zu $^1/_{10}$ auf 2,1 mg Kreatinin.

D zu $^2/_5$ der Treffer auf 1,5 mg, zu $^1/_3$ auf 1,75 mg, zu $^1/_5$ auf 1,0 mg, zu $^1/_{10}$ auf 2,2 mg Kreatinin.

E bis H zur Hälfte in weiteren Schwankungen auf 2,0 mg, zu $^1/_{10}$—$^1/_5$ der Treffer auf 2,1—2,4 mg Kreatinin usw. in groben, ganz genäherten Schätzungen. Schematische Wiedergabe.

In den mittleren Altersklassen (E, D, E) lassen sich die Schemata kombinieren, sie fallen dort ziemlich ähnlich aus, während nach unten und oben die Abweichungen zu niedrigeren und höheren Befunden führen.

Für Kinder und Jugendliche rechnen wir also in der großen Mehrzahl der Fälle mit rund 1,0 mg Kreatinin = 0,37 mg N in $^1/_5$ bzw. $^1/_3$ mit 1,3 bzw. 1,42 mg Kreatinin = 0,48 bzw. 0,53 mg N.

Für Erwachsene von 20–40 Jahren nehmen wir als großen Durchschnitt 1,5 mg Kreatinin = 0,56 mg N $^1/_{10}$ mit rund 2,0 mg Kreatinin = 0,74 mg N $^1/_{10}$ mit rund 1,0 mg Kreatinin = 0,37 mg N.

Für Greise (nach G und H) nehmen wir ein Drittel zu rund 2,0 mg Kreatinin = 0,74 mg N, $^1/_5$ zu 1,0 mg Kreatinin = 0,37 mg N, usw. an.

Danach läßt sich in den Treffergebnissen, berechnet für den N des Kreatinins, das Ansteigen deutlich genug verfolgen und zur Einfügung in unsere Auflösung des summarischen »Amino-N« (Bang) mit dem Ziele der Betrachtung von Erscheinungen auf seiten des berechneten »Amino-N« (Feigl und Luce) bereit stellen.

Was nun das Kreatin angeht, so hat Verfasser, wie gesagt, seine Werte statistisch dem des Kreatinins nachgeordnet. Die Durchschnitte liegen für A bei 6,4 mg, für B bei 7,2 mg, für C bei 6,5 mg, für D bei 7,2 mg, für E bei 6,6 mg, für F bei 7,2 mg, für G bei 6,8 mg, für H bei 7,4 mg. Die bisherige Anordnung der Zahlen erlaubt nicht, in derselben durchsichtigen Weise statistisch die Verteilung innerhalb der Altersklassen zu überblicken. Der Bereich zwischen den Extremen ist dagegen ein ganz allgemein ziemlich großer. Er wird für A von 4,5—7,0 mg dargestellt mit den meisten Treffern um 5,5 mg; für B ergibt sich bzw. 5,2—7,6 mg bzw. um 6,2 mg; für C danach 4,6 bis 10,0 mg bzw. um 6,2 mg; für D danach 5,1—9,4 mg bzw. um 6,2 mg; E 5,1—9,2 mg; F 5,3—9,5 mg; G 5,2—10,2 mg; H 4,6—10,6 mg.

Danach kann es also den Anschein haben, als ob für die Jugendlichen nicht nur die Extreme niedriger sind, der Gesamtdurchschnitt und die Hauptgruppe (noch unter diesem) geringer ausfallen als dies bei den gesunden Erwachsenen, die durch C, D, E (und F?) dargestellt werden, der Fall ist. Wie stehen nun hierzu die höheren Altersklassen? Der Umfang, dargestellt durch die niederen und oberen Grenzwerte, sowie seltener auch der Durchschnitt, können gemeinhin das gleiche Bild darbieten. Die Trefferverteilung charakterisiert es indes weit eindringlicher und anschaulicher anders. Es findet eine Abwanderung aus den beim gesunden Erwachsenen (bekannter Voraussetzungen) so reich besetzten Mittelabschnitten, die die allgemeinen Größenwerte darbieten statt nach oben wie nach unten. Ohne hierin — im Anklang an die bisherigen Mitteilungen

über Rest-N, Ur+N-Relation, Kreatinin, die die schematische Anordnung und ihren Wert erweisen sowie auf unsere jetzige Frage erläuternd übertragen — ins einzelne zu gehen, sei also gesagt, daß sowohl niedere wie höhere Werte sich häufen und die gewisse Konstanz der normalen Mittelwerte auflösen. Ferner sei betont, daß tatsächlich dabei ein Vorwalten der oberen Stufen um 8,0—10,0 mg und darüber stattfindet, wie die größere Untersuchungsreihe lehrt. Einmal kommen also höhere Werte reichlicher vor, als in den Mittelklassen; aber auch niedere gewinnen an Bedeutung. Das ist der Ausdruck von verschiedenartig orientierten Abweichungen, die die Alterserscheinungen herauffühhren. Unseres Erachtens liegt nun gerade in dem Inkostantwerden, in der Liquidation der herrschenden Mittelwerte hier, wie in gewissen Beträgen auch beim Rest-N, Ur+N usw. etwas Charakteristisches. Darüber hinaus taucht jedoch die Frage auf, wodurch die niederen Beträge auf der einen, die hohen Werte auf der anderen Seite verursacht sind. Das ist eine Frage, der wir uns später bei Aufnahme experimenteller und pathologisch-physiologischer Gesichtspunkte zuwenden müssen, und für deren Erklärung schon manches vorliegt, was seine Entstehung den alimentären Umstimmungen der Kriegsernährung verdankt. Es handelt sich nicht nur um die endogene Produktion bei voller Gesundheit, üblicher, mäßiger bis energischer Inanspruchnahme des Muskelgewebes (mehr oder minder beschleunigten Ersatzes), sondern auch um die Faktoren, die den Gesamt-Rest-N usw. beeinflussen. Es wird zwischen typischen »klinischen« (die ja ihrerseits normal sein können) und »eigentlich physiologischen« Nüchterwerten zu unterscheiden sein, sowie die Kreatinin-(bzw. Kreatin-)ausfuhr beobachtet werden müssen, wobei die Vorstellung von Myers über die Determinanten der Umformungsverhältnisse zugrunde zu legen sein würde. Übrigens haben spätere Untersuchungsreihen, die hier aus Gründen der Umgehung von erschwerenden Belastungen unserer Darlegung beiseite bleiben, dargetan, daß doch häufig genug, und zwar besonders seit Ende 1916, relativ niedrigere Befunde in die Erscheinung getreten sind. Wir haben an diese den Verdacht »pathologisch«-physiologischer Einflüsse heften müssen. Sie geben Durchschnitte um 6,0, 6,5 mg Kreatin für 100 ccm Blut und Absenkungen auf 4,0 mg, auch für die Mittelklassen mit den gesunden Erwachsenen. Darauf kommen wir bei Detailanalysen eingehend zurück.

Wägen wir unsere Reihenergebnisse gegen die der übrigen Autoren ab, so sehen wir, daß die Zahlen von Gettler und Baker über die chemische und physikalisch-chemische Blutzusammensetzung

an ihren Gesunden zwischen rund 3,0 und 6,0 mg für 100 ccm Blut liegen. Außerdem gibt O. Folin (mit W. Denis) an seinen vier Fällen bei verschiedenartiger N-Zufuhr doch ganz belangliche Abweichungen auch im Kreatingehalt an. Wie dem auch sei, in diese Verhältnisse spielen methodologische und kritische Einblicke hinein, an denen Baumann, Morris, Verfasser u. a. mit ihren Äußerungen mitgewirkt haben. Bisher ist nun kaum genügend Anhalt dafür vorhanden, daß die Kreatinin-Kreatinfrage für die Verhältnisse des Altersstoffwechsels spezifische Züge darbieten könnte. Weit eher tun sie das schon für die Jugendlichen und das frühe Kindesalter, wo sich harnchemisch Angriffspunkte bieten. Da wir es indes mit den rein statistischen Verhältnissen und der deskriptiven Betrachtung des chemischen Blutbildes zu tun haben, dürfen wir nach obigem bei der Bemessung von Grenzen, Durchschnitten und der Trefferverteilung die Verschiebung der Befunde aus dem reichbesetzten Mittelbereich der Gesunden voll berücksichtigen. Die meisten Werte entstammen der älteren, präzis geübten Methodik.

Wir setzen danach ein:

Für A $^1/_5$ der Treffer auf 4,8 mg; $^1/_5$ auf 6,6 mg; $^3/_5$ auf 5,7 mg Kreatin.

Für B $^1/_5$ der Treffer auf 5,4 mg; $^1/_5$ auf 7,5 mg; $^3/_5$ auf 6,0 mg Kreatin.

Für C, D, E gemeinsam $^1/_5$ der Treffer auf 5,4 mg; $^2/_5$ auf 6,3 mg; $^1/_5$ auf 6,9 mg; $^1/_5$ auf 8,4 mg Kreatin.

Für F, G, H gemeinsam $^1/_5$ der Treffer auf 5,1 mg; $^1/_5$ auf 6,5 mg; $^1/_5$ auf 7,2 mg; $^1/_5$ auf 8,4 mg; $^1/_5$ auf 9,6 mg Kreatin.

Für Jugendliche nehmen wir als großen Durchschnitt 5,7 mg Kreatin in 100 ccm Blut = 1,8 mg N; je $^1/_5$ auf 4,5 bzw. 4,8 mg Kreatin = 1,54 mg N; und auf 6,9 = 2,2 mg N.

Für Erwachsene gilt als großen Durchschnitt 6,5 mg Kreatin in 100 ccm Blut = 2,1 mg N; $^1/_5$ auf 5,4 mg Kreatin = 1,73 mg N; und $^1/_5$ auf 8,5 = 2,7 mg N.

Für Greise gilt als Durchschnitt 6,9 mg Kreatin für 100 ccm Blut = 2,2 mg N; $^1/_5$ auf 5,1 = 1,63 mg N; $^1/_5$ auf 8,4 = 2,7 mg N; $^1/_5$ auf 9,6 = 3,1 mg N. (Abrundung, Schema.)

Naturgemäß sind auch diese Zahlen stark schematisiert und interpoliert, was bei größerer Zusammenfassung ohne Angaben der Detailanalysen für die vorliegende Aufgabe als nützlich gelten darf. Somit ist auch hierin — im Kreatingehalt des nüchternen Blutes, eine Abwandlung der Trefferergebnisse mit steigendem Alter ersicht-

lich, und die abgerundeten Zahlen werden als solche für das Ziel der Auflösung des komplexen Amino-N bereitgestellt.

Naturgemäß ließe sich, wenn es sich nur um die rechnerische Erzielung des »berechneten« Amino-N von Feigl und Luce handelte, die ganze Angabe über Kreatinin und Kreatin gemeinsam auf der Basis des »Gesamtkreatinins« mit gewissem Rechte durchführen. Dabei würde jedoch neben anderen Feinheiten die spezialistische Ausbeutung der Ergebnisse im Sinne der Altersfrage verloren werden.

Nunmehr seien die Purine erörtert. Die analytische Grundlage bietet sich uns dar in der derzeitig herrschenden und vielerseits weiter ausgebildeten, kolorimetrischen Methodik der Bestimmung der Blutharnsäure.

Schittenhelm, dem wir große Fortschritte im Gebiete der Blutharnsäure verdanken, hat selbst angesichts seiner Theorien und klinischen Stellungnahme die Methodik in dem Sinne kritisiert, daß sie »bisher nicht so auf der Höhe gewesen sei«, um aus ihr nach der einen oder anderen Seite sichere Schlüsse ziehen zu können. Den Wendepunkt führte nach Arbeiten von Bass und Wiechowski, von Schiller und Wiener, von Ehrmann und Wolff, Frank, Oszacki u. a. die grundlegende Beobachtung von O. Folin herbei, die, weiterausgebaut und vielfältig modifiziert, heute die maßgebende Grundlage geworden ist. Sie wurde von O. Folin mit A. Macallum jr. und in größeren Reihen mit W. Denis ausgearbeitet, beruht auf der genauen Kenntnis des Verhaltens von Phosphormolybdän- bzw. Phosphorwolframreagenzien auf reduzierende Stoffe. Diese bestimmt hergestellten Lösungen reagieren als Phenolreagens sowie als »Harnsäurereagens« bei bestimmter Alkalität mit Phenolen, darunter Tyrosin und mit Harnsäure u. a. Später haben H. B. Lewis und G. Nicolet auf einen großen Kreis von Purin- und Pyrimidinkörpern geachtet. Neuere Mitteilungen von O. Folin und W. Denis beschäftigen sich mit dem Problem der pathologischen Urikämie namentlich als Glied der Reststickstoffproblems; V. C. Myers und Mitarbeiter forschten in derselben Richtung, ferner A. C. Woods u. a. In Deutschland hat besonders E. Steinitz kritisch und deskriptiv an der Phosphorwolframsäure-Kolometrie gearbeitet. Feigl sowie Feigl und Luce haben spezielle pathologische Verhältnisse (Extreme) beschrieben. Steinitz hat sich eingehender als der Entdecker mit den »Normalien« beschäftigt und definierte Grenzen zu ziehen gesucht. Sein Bestreben in der Frage der physiologischen Urikämie des steigenden Lebensalters ist kaum zu ausreichenden Schlüssen zwingender Art gediehen (Verteilung der Treffer). Das pathologische Gesichtsfeld seines Materiales ist gering und erreicht die von Folin, Myers, Feigl gesehenen Extreme nicht, es ist aber sicher das Wertvollste aller bisherigen Grundlagen zur Gichtfrage. Ungelöst erscheint daher manches, so auch einzelne Teile der Methodik, die der Autor im übrigen gut durchforschte. Wesentlich erschienen daher spätere, kritische Mitteilungen von S. R. Benedict (und Mitarbeitern), die mit Erfolg Mängel der Methode bekämpften, ihre Anlage zu gewissen, schweren Störungen dartaten und

die Frage der Stammlösungen — eine hochwichtige Aufgabe — ganz erheblich weiterbrachten. Ihre Vorschläge haben sich allen übrigen überlegen gezeigt, was nicht nur von der sachlichen Richtigkeit, sondern auch von der Handlichkeit gilt. Die Stammlösungen wurden später noch einmal Gegenstand einer Erörterung, in der L. J. Curtmann und M. Freed neue Beobachtungen machten. Von H. F. Höst wurde die ganze Angelegenheit — nach ursprünglichen, nicht wesentlich alterierten Formen — noch einmal durchprobiert. Man mag die Frage ansehen, wie man will, sowohl rein methodologisch und kritisch, wie auch statistisch und deskriptiv, hat sie ihre vielen Lücken und Bedenken beibehalten. Über neuere Teilvorschläge ist nicht zusammenhängend verhandelt worden. Verfasser hat sich im Verfolg seiner seit 1914 vielseitig (nach Material und Analysenformen) gesammelten Erfahrungen, über die wiederholt berichtet wurde, eine zusammenhängende Durcharbeitung vorbehalten. Unter den wichtigen Aufgaben nimmt die Enteiweißung eine hervorragende Rolle ein; sie ist wenig variiert und gegengeprüft worden. Ihre Bedeutung geht aus den Lehren von der »gebundenen«, maskierten, kolloiden, mittelbar gelösten oder sekundär gebundenen, abspaltbaren Harnsäure bzw. der Purinverteilung hervor. Genaue Aufschlüsse fanden hier Schiller und Wiener, Benedict u. a. erwähnenswert. Sie sind nicht genügend diskutiert. Die Methode will nur die freie (gelöste) Harnsäure treffen, wobei sie nach Myers und Feigl u. a. großen Extremen entgegentreten muß, die sonst außerhalb der Betrachtung gelegen haben. Die »Purinverteilung« weist in die Richtung der übrigen Purinkörper (Xanthin, Adenin usw.) und fragt nach deren Verhalten gegen das Erkenntnismittel, auf dem alle Ergebnisse ruhen, der Phosphorwolframsäure-Reaktion. Verfasser hat betont, wie gefährlich es ist, ein an sich so diffiziles Verfahren, daß große Aufmerksamkeit erfordert, und an dem, wie berichtet, mit höchstem Scharfsinn zwecks Verbesserung der Handhabung und Stichhaltigkeit gearbeitet wurde und noch werden muß, vereinfachen zu wollen (C. Maase und H. Zondek u. a.). Wenn solche Variation für zirkumskripte Gelegenheiten im klinischen Betriebe vielleicht »Vergleichswerte« relativer Brauchbarkeit darbieten kann, so ist weder der beschreibenden Biochemie, noch der kritischen Analytik, noch der Methode an sich ein Dienst geleistet. Versuche zur Bestimmung der Purine ohne Enteiweißung, wie sie von Bechhold und Ziegler einmal versucht wurden, sind durchaus gescheitert.

So steht es um die Voraussetzungen des heute maßgebenden Verfahrens der Analyse von Harnsäure im menschlichen Blute unter praktisch annehmbaren Bedingungen (Blutmenge). Wir glauben Grund genug zu haben, nur dieses hier als Unterlage bisheriger wie zu erweiternder Ergebnisse heranzuziehen und verlieren uns daher nicht in die Kritik anderer experimenteller Gesichtspunkte hinein. Nur eines möchten wir dem Spezialberichte methodologischer Untersuchungen über Urikämie vorgreifend, erwähnen, was gewisser, wahrscheinlich größerer Bedeutung entgegengeht. Es ist die von P. A. Kober und Sara Stowell Graves versuchte Übertragung der Bestimmung freier Purine (Harnsäure) auf die Nephelometrie, wobei unseres Erachtens der Umkreis der gefaßten Individuen ein größerer werden kann, so daß, eventuell nebeneinander, freie Harnsäure (Phosphorwolframsäure) und freies Gesamtpurin (Nephelometrie) zur Ermittlung

gelangen dürften. Die Versuche von Steinitz wurden ergänzt von G. Landmann.

W. Autenrieth und A. Funk haben eine entsprechend modifizierte Durchführung der Phosphorwolframsäure-Methode in den Kreis der Verfahren, die auf die Anwendung des Kolorimeters von Autenrieth-Koenigsberger (Hellige) zugeschnitten sind, aufgenommen und einzelne Zahlen genannt.

Bei O. Folin und W. Denis finden sich, was nunmehr die tatsächliche Statistik der physiologischen Urikämie angeht, folgende Gruppen, zunächst wahllos orientiert in mittleren Lebensabschnitten. 5 bzw. 22 bzw. 11 Fälle ergaben Harnsäurewerte in Milligramm für 100 ccm Blut von 0,7—0,9 bzw. 1,0—2,0 bzw. 2,2—3,7.

E. Steinitz berichtet in Altersklassen nach zehnjährigen Stufen, die Befunde in Durchschnitte umgeformt, wie folgt: 18—30 Jahr bzw. 31—40 Jahr, 41—50 Jahr, 51—60 Jahr, 61—70 Jahr mit 0,030‰ bzw. 0,033‰, 0,038‰, 0,039‰, 0,035‰, daher Männer insgesamt 0,038‰, Frauen demgegenüber 0,030‰.

»Eine Zusammenstellung nach dem Lebensalter zeigt ein Ansteigen der Bluthamsäure mit zunehmenden Alter bis zum 7. Jahrzehnt, dann ein Absinken, jedoch ist dabei in Betracht zu ziehen, daß es sich teilweise um ausgesuchtes Material handelt, das jenseits des 30. Lebensjahres überwiegend aus Gichtikern besteht. Ebenso ist ein Vergleich zwischen Männern und Frauen, der für letztere einen niedrigeren Wert ergibt, nur mit Einschränkung möglich.«

So berichtet Steinitz. Seine gleichfalls formulierten Grenzwerte unter Variationen der purinhaltigen bzw. purinfreien Ernährung — »bleibt die Zusammensetzung der Nahrung jedoch ganz dem Zufall überlassen, so ergeben sich auch bei Normalen große Schwankungen usw.« — lauten wie folgt. Normale: purinfreie Diät 0,015—0,031‰; desgleichen gemischte Kost 0,024—0,045‰. Auf den Sinn und die Folgerungen der Korrektur werden wir, wie auf viele Fragen in spezialistischer Darlegung eingehen müssen.

Mit obigen Zitaten liegen nun die hauptsächlichen Außerungen zur Frage der »Normalien« der Bluthamsäure vor. Wir müssen erläuternd und kritisierend unseren eigenen Angaben folgendes vorausschicken. Die Zahlen von Folin und Denis erwecken die bestimmten Eindrücke niederer Durchschnitte. Sie sind nach der Harnsäure hin gestaffelt und in Gruppen aufgelöst. Lebensabschnitte oder Altersstufen sind kaum entwirrbar. Steinitz arbeitet bei der Altersfrage mit Durchschnitten der Jahresklassen, hat also erstmalig die einschlägige Frage angegriffen. Seine Statistik bezieht sich jedoch auf Gesamtdurchschnitte nicht abschätzbarer Fälle in den Altersklassen

und läßt keinen Einblick in eine Verteilung (O. Folin), kaum in die bezüglichen Extreme zu. Den Zahlen von Steinitz (Korrektur s. später) muß nachgesagt werden, daß sie allgemein höher ausfallen.

Nunmehr kämen eigene dreijährige Beobachtungen, die frei von Methodenkritik anzuführen sind. Ihre Gewinnung erfolgte nach den besten Varianten des geschilderten Verfahrens. Im Hinblick auf die Zitate aus Steinitz zur Diskussion der alimentären Vorbedingungen scheint hier der Ort zu sein, nachdrücklich die folgenden Verhältnisse zu besprechen. Wir haben in der Folge längerer Untersuchungen an breiten, sowohl pathochemischen wie normalen, darunter auch pathologisch-physiologischen Materialien die durchaus begründete Überzeugung gewonnen, daß die alimentäre Umstimmung der statischen Blutzusammensetzung speziell in Hinsicht auf Harnsäure und Purinkörper, wie sie die späteren Abschnitte der Kriegszeit heraufführten, eine beträchtliche geworden ist. Nachdem N. Zuntz und A. Loewy sowie andere, darunter H. Lichtwitz (und Verfasser) dargetan haben, daß die Umsatzverhältnisse der N-Stoffe langsam eingeschränkt wurden, mußte schon aus diesem Grunde die Frage nach dem Rest-N — Ur+N — Amino-N, Kreatin-Kreatinin-Purinspiegel gestellt werden. Doch hatte sich bereits aus den Befunden Wichtiges ergeben. Alle endogenen Quoten sind variiert, zumeist reduziert worden; der N des Harnes, darunter das Kreatinin, nach dem bekannten Quotienten erniedrigt worden, der statische Bestand im Blute vermindert. Wir haben, was in Kürze genannt sein möge, Werte gesehen, die z. B. denen der purinfreien wie purinarmen Ernährung nicht nur schlechthin entsprechen, sondern diese zuzeiten unterschreiten — wofern nur Eiweißsparung und Einschränkung des Energieumsatzes betätigt wurde. Dagegen läßt sich bei den fließenden, örtlich und persönlich schwankenden, teilweise unterbrochenen Vorgängen keine scharfe Grenze ziehen. Unser Material, das hier in die Diskussion eingeführt wird, entstammt den Ernährungsbedingungen der Friedenszeit und geht durch den größten Teil des Jahres 1916 hindurch, wobei Auswahlgesichtspunkte individuell befolgt wurden. Wir stehen nicht an, unser Material als Ausdruck der Friedensverhältnisse zu betrachten und der Parallelstellung zu den angezogenen Befunden als fähig zu begutachten. Im übrigen müssen nach den Studien von Feigl über Blutzusammensetzung bei Inanitionsödemen diese umgestimmten Normalien als solche später beschrieben und diskutiert werden. Wie wir bei der kursorischen Diskussion der niedrigen Rest-N-Werte der (späteren) Kriegszeit schon sagten, muß hier die Betrachtung einsetzen, die Verfasser durch lange Reihen alimentär

orientierter Experimente und Selbstversuche vorbereitet. Wir fügen diese Erörterung an diese Stelle und möchten sie auch hinsichtlich der Kreatinin-Kreatinumstimmung der Beachtung empfehlen.

Unsere Untersuchungen ergaben, ohne tabellarische Einzelheiten formuliert (spätere Mitteilung a. a. O.), das Folgende: Mit steigendem Lebensalter rückt — auch an den als »normal« begutachteten Fällen unserer Rest-N-Studien (bzw. einem Ausschnitte derselben) — die Blutharnsäure hinauf. Die Höhe der Werte paßt sich im allgemeinen besser denjenigen von Steinitz, als denen von Folin und Denis an. Wir verweisen auf die Zusammenstellung normal-physiologischer wie pathologisch-physiologischer Detailanalysen, die sowohl das allgemeine, durchschnittsgemäße »chemische Blutbild« wie allfällige Besonderheiten und Extreme zu zeigen bestimmt sind. Grundlage: gute gemischte Kost, nicht nach Qualität und Quantität im Sinne der späteren Kriegszeit herabgestimmt. Die Ergebnisse sind schematisiert und auf Hauptstufen reduziert.

Für Kinder und Jugendliche (A und B): $^3/_4$ der Treffer 1,8 bzw. 2,0 mg, $^1/_4$ 0,9 mg, $^1/_4$ 2,4 bzw. 2,7 mg Harnsäure für 100 ccm Blut. (Weitere Extreme.)

Für Erwachsene von 20—40 Jahren: $^2/_3$ der Treffer 3,3 mg, $^1/_3$ 1,5 mg, $^1/_3$ 3,9 mg Harnsäure für 100 ccm Blut. (Weitere Extreme nach unten wie nach oben.)

Für ältere Männer (40—50 Jahre): $^2/_3$ der Treffer 3,6 mg, $^1/_3$ 1,8 mg, $^1/_3$ 4,2 mg Harnsäure für 100 ccm Blut. (Weitere Extreme nach unten wie nach oben.)

Für Greise (bis 70 Jahre und mehr): $^1/_4$ der Treffer 3,6 mg, $^1/_4$ 1,5 mg, $^1/_4$ 3,9 mg, $^1/_4$ 4,2 mg Harnsäure für 100 ccm Blut. (Weitere Extreme.)

Für Jugendliche — weiter schematisiert — rechnen wir den großen Durchschnitt zu 2,1 mg Harnsäure = 0,7 mg N, kleine Anteile zu 0,9 mg Harnsäure = 0,3 mg N und zu 2,7 mg Harnsäure = 0,9 mg N. Die obere Stufe dieses Schemas bei Kindern ist mit 2,4 mg Harnsäure = 0,8 mg N angesetzt.

Bei Erwachsenen rechnen wir als großen Durchschnitt 3,3 mg Harnsäure = 1,1 mg N, Nebenbereiche 1,5 bzw. 3,9 mg Harnsäure mit 0,5 bzw. 1,3 mg N.

Bei Greisen (vereinfachtes Schema) findet sich das folgende, zusammengezogene Bild: Großer Durchschnitt 3,6 mg Harnsäure = 1,2 mg N, Nebenbereiche 1,8 bzw. 3,9 und 4,2 mg Harnsäure = 0,6 bzw. 1,3 und 1,4 mg N.

Aus dieser kurz gegebenen und stark schematisierten Formulielierung, die den speziellen Reihenuntersuchungen mit entsprechend gegliederten Tabellen vorgreift, die ferner auf die Detailanalysen zurückgreifen muß (s. später), ersehen wir besser und eingehender als seither die Statistik der »Normalien« der Bluthamsäure unter Einrechnung der bisher fehlenden Trefferverteilung in Konkurrenz mit der Altersabstufung. Unsere Fälle sind, wie bereits betont, Auswahlen (nach technischen und klinischen Gesichtspunkten) unseres großen Reihenmateriales, frei von Gicht und Einschlägen mit Gichtverdacht usw., wie früher kurz beschrieben. Es findet zweifellos ein Anwachsen des Blutpurins, speziell der Harnsäure, mit dem Alter statt. Nicht nur die oberen Treffer im Grenzbereich rücken mit diesem hinauf, nicht nur die Verteilung der Beobachtungen in einer Skala (s. später) wird eine andere, sondern es findet sich die gleiche Erscheinung wieder, die wir am Gesamtreststickstoff sehen, und die wir bei den späteren, selbständigen Gliedern des Rest-N-Gebietes wie bei deren mittelbarer, rechnerischer Verknüpfung wiederfinden: die eigenartige Ausbreitung der Einzelbefunde in (späteren) Altersstufen, das Auseinanderfließen der gut besetzten Mittelbereiche unter Aufhebung des sonst typischen, allgemeineren Durchschnitts und das hauptsächlich statthabende Aufrücken mit gleichzeitigen, vereinzelten Senkungen. Den genaueren Einblick kann erst die spätere vollständige Statistik mit ihren Staffelungen geben. Erst die zusammenfassend beschriebenen, größeren Reihen (jede Stufe etwa 25 bis 50 Fälle) können das wirkliche Bild trotz abwegiger Einzeltreffer darstellen.

Wir heben — obwohl die Bedeutung des Bestandes von Blut an Harnsäure gerade für die Durchführung unseres Leitgedankens, der Altersfrage, schon aus der Arteriosklerose und ihren allgemeineren Folgerungen an sich einleuchten dürfte — eine besondere Äußerung von V. C. Myers (mit M. S. Fine und W. G. Lough) hervor. Sie fanden Verhältnisse bei vielen leichten, beginnenden, nicht ausgesprochenen, abklingenden Fällen von Nephritis derart umschrieben, daß sie das einschlägige, chemische Blutbild hinsichtlich Ur+, Ur−, Kreatinin als verwandt bzw. analog dem der Gicht glaubten ansehen zu dürfen. Die Herabsetzung der Permeabilität der Niere erfasse zuerst die Ausscheidungsverhältnisse der Purine, speziell der Harnsäure, auf die in weiterer Folge bei ansteigender Erschwerung der Prozesse Harnstoff und später Kreatinin folgen. An dieser Lehre ist nach den Erfahrungen von Joh. Feigl (mit A. V. Knack), wie auch Versuche über Marschleistung bei Nierengeschädigten, Rekonvaleszenten usw.

zeigen, wie fernerhin Belastungsproben des Verfassers erweisen, viel Richtiges, das gerade in die Einflüsse der steigenden Alterserscheinungen hineinspielt. Nebenbei sei der gegen die älteren Befunde und Anschauungen von Schittenhelm u. a. über Verbreitung, Vorkommen und Zerstörung von Harnsäure in Geweben und Flüssigkeiten erfolgreich durchgeführte Untersuchungsplan von M. S. Fine genannt. Er studierte Punktate (Ascites, Perikardialflüssigkeit) und Liquor sowie Organe eingehend mit gesicherten positiven, auch quantitativ gegebenen Resultaten, die, nach Verfassers Erfahrungen bestätigt, von weit höherer Wichtigkeit für Diagnose und Prognose sind, als bisher angenommen wird.

Nachdem wir nunmehr im einzelnen diejenigen Komponenten der Aminosäurefraktion (Bang), des »Nichtharnstoffs« im Gesamtreststickstoff des Blutes für sich nach ihrer normal-physiologischen Statistik kennen lernten, können wir nunmehr unter den eingangs gemachten Voraussetzungen die schematisierten Durchschnitts- und Grenzwerte zur Auflösung der komplexen Fraktion heranziehen. Dazu übertragen wir, der Anschauungsform des Gebietes von Nichteiweißstickstoff entsprechend, die rechnerische Benutzung von den Molekülen auf den ihnen eigenen Stickstoffgehalt, um auf diesem Wege summarisch den N der Kreatinin-Kreatin-Purinfraktion darzustellen. Dieses Verfahren hat Verfasser früher aus Anlaß des Problems der »Restreduktion« älterer Blutzuckermethoden im Anschluß an den einschlägigen, obsoleten Begriff von O. Schumm wählen müssen und es später (u. a. mit Luce bei pathochemischen Studien) im Rest-N-Gebiete bestätigt. Wir gehen, stark schematisierend, folgendermaßen vor.

Zunächst seien die von uns tatsächlich (nach früheren, jetzigen und noch nicht veröffentlichten) ermittelten, einschlägigen Extreme nach dem N in entsprechender Abrundung aufgeführt; es folgen Durchschnitte usw.

Kinder (A).

1. Minimalbefunde: Kreatinin 0,4 mg, Kreatin 3,0 mg, Harnsäure 0,75 mg, N dieser Gruppe (summarisch) 1,4 mg für 100 ccm Blut;

2. Maximalbefunde: Kreatinin 1,4 mg, Kreatin 7,0 mg, Harnsäure 2,7 mg, N dieser Gruppe (summarisch) 3,7 mg für 100 ccm Blut;

Diesen wirklich beobachteten, seltenen äußersten Extremen, die in einem Falle gleichzeitig alle Werte (kombinatorisch) auf die Schwelle,

im andern alle auf die Höhe rücken, seien nun die oben ermittelten Durchschnitte zur Seite gestellt, die natürlich innerhalb des weitgespannten, supponierten Rahmens bleiben müssen.

3. Großer Durchschnitt: Kreatinin 1,0 mg, Kreatin 5,7 mg, Harnsäure 1,8 mg, N dieser Gruppe (summarisch) 2,8 mg für 100 ccm Blut;

4. Mittlere Abweichungen vom Gesamtdurchschnitte

können entsprechend 0,7 bzw. 1,3 mg Kreatinin, 4,5 bzw. 6,9 mg Kreatin, 0,9 bzw. 2,4 mg Harnsäure für 100 ccm Blut betragen und danach in der ersten (niederen) Verkettung 2,0 mg N, der zweiten (höheren) Verkettung 3,5 mg N dieser Fraktion summarisch darbieten. Darin liegen Möglichkeiten der Praxis, wennschon auch hier stillschweigend nur der Übersicht wegen parallele Grade zugeordnet wurden.

Es liegt also im rechnerischen Schema der summarische N unserer Unterfraktion des »Nichtharnstoffs« bei Kindern von rund 7 Jahren zwischen den äußersten Extremen von 1,4 und 3,7 mg für 100 ccm Blut. Die sonstigen Nebenbereiche des hauptsächlichen Durchschnitts sind 2,0 und 3,5 mg unter der gezwungenen Voraussetzung paralleler Grade. Der Durchschnitt selbst ist 2,8 mg N. Wie tritt diesen Zahlen nun die Praxis, in deren aktuelle Verhältnisse uns die Detailanalysen (s. später) guten Einblick gewähren werden, zur Seite? Sie lehrt den allgemeinen Durchschnitt um 2,5 mg N für 100 ccm Blut kennen und gibt in statistisch belanglichem Ausmaße Beträgen bis 1,8 und 3,0 mg N Raum.

Jugendliche (B).

1. Minimalbefunde: Kreatinin 0,5 mg, Kreatin 4,4 mg, Harnsäure 0,9 mg, N dieser Gruppe (summarisch) 1,9 mg für 100 ccm Blut;

2. Maximalbefunde: Kreatinin 1,5 mg, Kreatin 7,6 mg, Harnsäure 3,3 mg, N dieser Gruppe (summarisch) 4,15 mg für 100 ccm Blut;

3. Großer Durchschnitt: Kreatinin 1,0 mg, Kreatin 5,7 mg, Harnsäure 1,0 mg, N dieser Gruppe (summarisch) 2,9 mg für 100 ccm Blut;

4. Mittlere Abweichungen vom Gesamtdurchschnitte

können entsprechend 0,75 bzw. 1,42 mg Kreatinin, 4,8 bzw. 6,9 mg Kreatin, 0,9 bzw. 2,7 mg Harnsäure für 100 ccm Blut betragen und danach in der ersten (niederen) Verkettung 2,15 mg N, der zweiten

(höheren) Verkettung 3,7 mg N dieser Fraktion summarisch und schematisiert darbieten. Darin liegen die formalisierten Möglichkeiten der Praxis unter der oben gemachten Annahme der Zuordnung von Werten relativ gleichmäßiger Grade.

Es liegt also im rechnerischen Schema der summierte N unserer Unterfraktion des »Nichtharnstoffs« bei Jugendlichen um 15 Jahre zwischen den äußersten Extremen von 1,9 und 4,15 mg für 100 ccm Blut. Die praktischen Nebenbereiche des hauptsächlichen Durchschnitts sind unter der gemachten Annahme mit 2,15 und 3,7 mg gegeben. Der Durchschnitt liegt hart an 3,0 mg. Wie tritt diesen Zahlen nun die Zuordnung der aktuell auftretenden Werte für die fraglichen Stoffe entgegen? Sie lehrt den allgemeinen Durchschnitt mit Zahlen um 2,8 mg N für 100 ccm Blut kennen und gibt in statistisch verwertbarem Ausmaße Raum für praktische Nebentreffer um 2,0 mg N einerseits und 3,5 mg N andererseits.

Erwachsene Männer mittlerer Lebensjahre (C, D, E).

1. Minimalbefunde: Kreatinin 0,6 mg, Kreatin 4,0 mg, Harnsäure 0,8 mg, N dieser Gruppe (summarisch) 1,8 mg für 100 ccm Blut;

2. Maximalbefunde: Kreatinin 2,4 mg, Kreatin 10,1 mg, Harnsäure 5,0 mg, N dieser Gruppe (summarisch) 5,7 mg für 100 ccm Blut;

3. Großer Durchschnitt: Kreatinin 1,5 mg, Kreatin 6,5 mg, Harnsäure 3,3 mg, N dieser Gruppe (summarisch) 3,8 mg für 100 ccm Blut;

4. Mittlere Abweichungen vom Gesamtdurchschnitte

können entsprechend 1,0 bzw. 2,0 mg Kreatinin, 5,4 bzw. 8,5 mg Kreatin, 1,5 bzw. 3,9 mg Harnsäure für 100 ccm Blut betragen und danach in der niederen Verbindung 2,5 mg N, in der höheren 4,6 mg N für 100 ccm Blut erreichen, womit die »mittleren« schematisierten Möglichkeiten gegeben sind unter der oben begründeten Annahme.

Es liegt also im rechnerischen Schena der summarische N unserer Unterfraktion des »Nichtharnstoffs« bei gesunden, erwachsenen Männern (20—40, ja wohl noch bis 50 Jahre) zwischen den äußersten Extremen von 1,8 und 5,7 mg N für 100 ccm Blut. Die praktischen Abweichungen vom hauptsächlichen Durchschnitt lassen sich schematisieren zu rund je $^1/_5$ der Treffer auf 2,5 bzw. 4,7 mg N nach oben wie nach unten. Der Gesamtdurchschnitt (60 $^0/_0$ der Treffer) liegt an 3,8 mg.

Gegenüber diesen, wie oben erörtert, schematisch angeordneten bzw. zusammengefaßten Bereichen lehrt die Abrundung aktueller Ergebnisse in großen Zügen das Folgende: Der große Durchschnitt zu 60—70 % aller Beobachtungen beziffert den summierten N dieser Unterfraktion des »Nichtharnstoffs« auf 3,3 mg für 100 ccm Blut, seine in praktischer Statistik belanglichen Nebenbereiche zu je 15 bis 12 % der Treffer auf 2,3 bzw. 4,0 mg N.

Greise (formuliert nach G und H).

1. Minimalbefunde: Kreatinin 0,7 mg, Kreatin 4,0 mg, Harnsäure 0,75 mg, N dieser Gruppe (summarisch) 1,8 mg für 100 ccm Blut;

2. Maximalbefunde: Kreatinin 2,8 mg, Kreatin 12,0 mg, Harnsäure 6,3 mg, N dieser Gruppe (summarisch) 6,8 mg für 100 ccm Blut;

3. Großer Durchschnitt: Kreatinin 1,8 mg, Kreatin 6,9 mg, Harnsäure 3,6 mg, N dieser Gruppe (summarisch) 3,8 mg für 100 ccm Blut;

4. Mittlere Abweichungen vom Gesamtdurchschnitte

können entsprechend 1,0 bzw. 2,2 mg Kreatinin betragen; desgleichen 5,1 bzw. 9,0 mg Kreatin und 1,5 bzw. 4,0 mg Harnsäure. Sie werden nach obigem Schema danach im niederen Bilde 2,5 mg N, im höheren 5,0 mg N für 100 ccm Blut repräsentieren, wobei die statistische Wertung erheblich nach den oberen Zahlen weist.

Es liegt also im gewählten rechnerischen Schema der summarische N der Unterfraktion des »Nichtharnstoffs« aus dem gesamten Nichtproteinstickstoff zwischen den äußersten Extremen von 1,8 mg einerseits, von 6,8 mg andererseits, für 100 ccm Blut angegeben. Die praktischen Abweichungen vom hauptsächlichen Durchschnitt lassen sich schematisieren zu insgesamt 50—66 % der Treffer auf einerseits 2,5 mg N, andererseits 5,0 mg N. Sie zerfallen untereinander weiter ganz beträchtlich, wie die Angaben für Kreatinin, Kreatin und Harnsäure zeigen und wie später noch des näheren zu belegen sein wird. Danach behält der (hier beengte) Mittelbereich, der sonst den überwiegenden Anteil aufnimmt, nicht einmal mehr die Hälfte der Treffer. Er kann, im einzelnen beobachtet, auf $1/4$—$1/5$ absinken und wird also nach oben wie nach unten aufgelöst. Er beträgt rund 4,0 mg N. Von der eingehenderen Gliederung dieser Befunde im Dienste der Frage nach dem Einflusse des steigenden Lebensalters auf Bestand

und Erscheinungsformen des Nichtprotein-N im Blute, die ja manches weitere nach obigen Andeutungen lehren müßte, soll hier abgesehen werden, da die Tatsache der Liquidation des »großen Durchschnitts« mittlerer Werte, wie an anderen Punkten, so auch hier genügend belegt scheint.

Wir stellen diesen rechnerischen Befunden nach der gewählten Anordnung nunmehr in einer statistisch vergleichbaren Formulierung die aktuellen Ergebnisse zur Seite. Nach diesen ist der dem Mittelbereich noch erhaltene Durchschnitt zu rund 3,9 mg N einzusetzen (30 %der Treffer), während der Rest (rund 70 %) 20 % (der Gesamtzahl) nach unten entsendet, die sich um 2,0 mg N halten und 30 % auf 4,7 mg N weist, indes der Rest von 20 % tatsächlich noch über 5,0 mg N sich erhebt. Wir betonen noch einmal die große Schwierigkeit, bei den Ergebnissen an alten Männern die Form eines durchsichtigen Schemas zu schaffen und verweisen auf gewisse, zwangsmäßige Eingriffe, deren nivellierende, zum Teil verzerrende Wirkung durch die späteren Detailanalysen aufgehoben und zur Rückkehr in die aktuellen »chemischen Blutbilder« gewandelt werden wird.

Fassen wir nun noch einmal, gekürzt, die Ergebnisse der obigen Reihe unter der Arbeitshypothese von den Einflüssen des Lebensalters auf die Gliederung und Mengenverhältnisse des Gebietes vom Gesamt-Rest-N zusammen, so ersehen wir an Hand der gebotenen Zahlen doch immerhin weitgehende Unterschiede, die erst in einer Statistik mit Verteilung der Einzelbeobachtungen zu Wert und Erkennbarkeit kommen. Was die hier nur flüchtig zu streifende Kritik der zahlenmäßigen Resultate angeht, so ist zu sagen, daß sie zwar nicht allen Varianten einschlägiger Untersuchungen und allen Auffassungen der beteiligten Forscher Rechnung tragen. Es handelt sich, wie gesagt, um die Zusammenfassung von Ergebnissen langjähriger Sammelarbeit auf den einschlägigen Gebieten. Diese hat die von uns hier und a. a. O. belegten Befunde und die nach ihnen vertretenen Anschauungen geschaffen und ist in der Lage, sie zu stützen. Die einschlägigen Methoden sind hier nur genannt. Im Gebiete des Kreatinins hat Verfasser speziell die Verhältnisse des Blutes umfassend und der jüngsten Entwicklung folgend, methodologisch abgehandelt. Die Kritik der Verfahren an sich wie der abwegigen Ergebnisse einiger anderer Autoren fand ebendort Raum. Die Frage der kolorimetrischen Harnsäurebestimmung hat, wie angedeutet, vielen Anlaß zur methodologischen Durchprüfung geboten. Diese wird, um Nach-

barfragen erweitert, a. a. O. erfolgen. Diesem Material sind vorgreifend unsere hier benutzten, experimentellen Grundlagen und statistischen Befunde entnommen. Auch über Kreatin liegen noch weitere Materialien, teils bisher nicht als solche gebotener Art, teils neue, teils implizite in der bisher nebensächlich bearbeiteten (im Vergleich zum Kreatinin) Frage nach den gemeinsamen Tabellen enthalten, vor. Wennschon im allgemeinen unsere Ergebnisse einige Übereinstimmung mit den sonstigen Stimmen zeigen, so ist das doch nicht überall so. Die Kreatininwerte sind im Prinzip gleichartig mit denen von Folin, Myers u. a. Sie überwiegen aber deren Materialien zahlenmäßig so bedeutend, daß sie vermutlich zurzeit die maßgebenden Grundlagen sind. Kreatin steht unter gleichen Gesichtspunkten zur Diskussion. Von abweichenden Befunden sind nur ernst zu nehmen diejenigen von Gettler und Baker mit namentlich niedrigem Kreatinin, doch auch relativ geringerem Kreatin. Über diese liegt bisher kein Anlaß zur Kritik vor. Die Harnsäure erscheint bei Folin (und Mitarbeitern) sowie anderen Autoren niedriger als bei Steinitz in dessen allgemeinen und korrigierten Werten. Wir nähern uns den Zahlen des letzteren mit gewissen Übergängen zu denen von Folin. Wir betrachten unsere Ergebnisse im ganzen, sowohl nach der Durchführung von Isolierung und Bestimmung, wie nach Auswahl und Charakteristik der Fälle nach früherer Äußerung.

Es darf also behauptet werden, daß nach den gewählten Gesichtspunkten einmal indirekt rechnerischer, ferner direkt analytischer Art, ein Aufrücken mit dem Alter statthat. Die niedrigen Extreme halten sich im allgemeinen auf praktisch gleicher Höhe des N-Gehaltes durch alle Klassen, die hier in drei Hauptgruppen kombinatorisch dargestellt sind. Hinaufrückend erweisen sich die oberen Grenzwerte sowohl in der rechnerisch schematisierten, wie der aktuell bestimmten Anschauungsweise. Ebenso rückt der »große« Durchschnitt hinauf und die ihm zur Seite gestellten, interpolierten, praktisch belanglichen Nebenbereiche. Sehr wichtig ist die Verteilung der Befunde auf letztere; diese ist stark variiert, wie aus den Grundlagen hervorgeht, in denen gleichwohl die Ausschläge zum Teil abgeglichen vorliegen müssen. Die rechnerischen Extreme mit der Zusammenfassung der niedrigsten bzw. höchsten Zahlen für die drei Stoffe werden selten bzw. kaum je erreicht. Kompensationen sind häufig, wie die Detailanalysen erweisen werden. Eine Folge dieser in der Tat verbreiteten, gegenseitigen Ausgleiche ist das Aneinanderdrücken der Einzelwerte in der summarischen N-Zahl, die einzelne Extreme zu nivellieren vermag. Dieses erleichtert die Beurteilung im Rahmen der Rest-N-

Frage, verlangt jedoch die Spezialanalyse zum genaueren Einblick. Dadurch erscheinen auch die tatsächlichen »großen« bzw. »hauptsächlichen« Durchschnitte und ihre Nebenbereiche zumeist geringer als die rechnerischen. Natürlich bedarf, unter dem Gesichtswinkel der Frage nach den Einflüssen des Lebensalters auf das Rest-N-Bild, damit auf etwaige Besonderheiten des Kreatin-Kreatinin bzw. Purinhaushaltes, die vorgelegte Statistik dringend der Erweiterung in die frühen Kindesjahre wie in der Vervollkommung der Lebensabschnitte die hier, wie gesagt, zusammengelegt sind.

In der Altersfrage, wie im Dienste der Kenntnis von den (statischen) »Normalien« des Rest-N-Gebietes, speziell der Fraktion des »Nichtharnstoffs«, des »Amino-N« von Bang, des berechneten »Amino-N« von Feigl und Luce, des »Residual-N« von Gettler und Baker, sowie mehr oder minder klarer, sonstiger Formulierungen dürfte das wesentliche und typische Verhalten der drei Stoffe ausreichend belegt sein. Daß die umfangreiche, eigene Sammelarbeit Vorbedingung dazu war, und daß Methodologie sowie statistische Ergänzung und praktische Epikrise im Hinblick auf die Klinik folgen müssen — hier wegen der Gliederung und erstrebten Übersichtlichkeit vorläufig ausgeschaltet — sei betont.

Setzt man die vereinfachten, rechnerischen Extreme des summarischen N: 1,4 bzw. 4,0 mg (Jugendliche), 1,8 bzw. 5,7 mg (Erwachsene), 1,8 bzw. 6,8 mg (Greise), sowie die gefundenen, hauptsächlichen Durchschnitte im Mittelbereich 2,8 mg (Jugendliche), 3,3 mg (Erwachsene), 3,9 mg (Greise) den »Normalien« des Gesamt-Rest-N einerseits, des Harnstoff-N andererseits entgegen, so sieht man, daß letztere im groben, stark abgerundet 10% der mittleren, bzw. häufig besetzten Rest-N-Werte ausmachen. Kreuzt man willkürlich, so kann rund 20,0 mg Rest-N einmal wie oben gesagt, rund 10% unseres N-Begriffes enthalten, zum andern auf 4,0 bzw. 5,0, 6,5 mg (schematisiert) treffen, damit 20% bzw. 25% und 33% N aus Kreatin + Kreatinin + Harnsäure enthalten. Andererseits kann ein hoher Rest-N z. B. 35,0 mg noch weit unter 10% an diesen führen usw. Für mittlere Harnstoffzahlen von 15,0 mg N schwanken die Extreme von 1,4 bzw. 1,8 mg (in der Basis rund 10—12%) bis zu 4,0 und 6,0 mg (26 bis 40%). Niedere Harnstoffwerte von 6,0 mg können daher einmal auf 1,4 bzw. 1,8 mg unseres N (20—30%) treffen, ferner auch 4,0 bzw. 5,0 und 6,0 mg (66—100%) neben sich im Gebäude des komplexen Gesamtreststickstoff enthalten. Bei hohen Werten von 20,0 mg Ur+N kann die Basis auf 10% fallen usw. Zwischen diesen Extremen spielt sich also das Wechselgetriebe des Gesamt-Rest-N zum N unserer

Fraktion, ferner die Beziehung von Ur+N zum N unserer Fraktion innerhalb der komplexen Größe ab. Praktische Verhältnisse mittlerer Art werden etwa im folgenden Durchschnitte veranschaulicht: Rest-N von 25,0, 30,0, 35,0 mg mit 16—8% unserer N-Fraktion, im großen also gruppiert um 12% herum. Ur+N von 10,0, 15,0, 20,0 mg mit 40—14% unserer N-Fraktion innerhalb der komplexen Größe vergesellschaftet. Aus diesen Zahlen ergeben sich vorläufige, aber ziemlich genau Umfang und allgemeine Mittel enthaltende Vorstellungen über die »Normalien« des chemischen Blutbildes von Nichtproteinstickstoff in Hinsicht auf die Beteiligung des summarischen N aus Kreatinin, Kreatin, Purin. Sie treffen nicht nur die deskriptive Biochemie unseres Gebietes aus einem Selbstzwecke heraus oder, übertragen auf die praktische Anwendung in experimentell-physiologischer, pathologisch-physiologischer, pathologischer wie klinisch-diagostischer Art in entsprechender Weiterbildung der einschlägigen Kenntnisse, sondern sie werden sich als Grundlage für die Beurteilung methodischer Beziehungen unter Umständen als wertvoll erweisen. Ursprünglich wurden die vorstehenden Betrachtungen ganz im Sinne der Auflösung des komplexen »Amino-N« (Bang), des Nichtharnstoffs« angestellt, wobei auch die Frage auftauchte, ob der berechnete Amino-N (Feigl und Luce) bzw. der »Residual-N« praktisch mit dem wirklichen Amino-N selbstständiger Analysenverfahren zu identifizieren sein dürfte. Diese Angelegenheit wird uns in einer Beschreibung eigener Ergebnisse über den »Nichtharnstoff«, über den wirklichen Amino-N und Verwandtes beschäftigen; ebendort wird auch die Diskussion der einschlägigen Verhältnisse durchgeführt werden können. Aktuelle Beziehungen nach einzelnen Zahlen bieten die gleichfalls später mitzuteilenden Detailanalysen über den gesamten Umfang der »Normalien« des Rest-N-Gebietes, also auch solche mit extremen Einzelbefunden und eigenartiger Zuordnung.

In der vorstehenden (IV.) Mitteilung wird über Beobachtungen, zahlenmäßige Ergebnisse, Relationen und zugehörige Erwägungen berichtet, die Kreatinin, Kreatin, Harnsäure im Bilde des normalen (statischen) Nichtproteinstickstoffs betreffen. Den Einzelbefunden, die dem Gedankengange der Aufklärung der Alterseinflüsse entsprechen, folgt die Zusammenfassung der individuellen N-Werte zu einer Summe des N dieser Fraktion. Ihre Variationen werden nach rechnerischen Verhältnissen und nach aktuellen Zahlen in Extremen, Mittelwerten, allgemeinen Durchschnitten und praktisch belanglichen Nebenbereichen angegeben. Diese werden dem Gesamt-Reststickstoff und Harnstoff-N gegenübergestellt und mit ihnen schematisch verrechnet. Die Ver-

wendung zur Auflösung des »Nichtharnstoffs« bzw. zur Beschreibung seiner Gliederung sowie die Niederlegung tatsächlicher Analysen von chemischen Blutbildern des Rest-N-Gebietes bleiben vorbehalten. Unter Erwähnung maßgebender Literaturen wird das umfangreiche, eigene Versuchsmaterial der Diskussion zugrunde gelegt, da die sonstigen Befunde, die vergleichend abgewogen werden, zur Klärung der angeschnittenen Fragen kaum ausreichen. Die Ergebnisse methodologischer und sonstiger eigener Arbeiten werden hier verwandt oder (Harnsäure usw.) vorweggenommen, soweit die Aufgaben dies verlangen. Das Verhalten von Kreatinin, Kreatin, Harnsäure mit steigendem Lebensalter wird charakterisiert.

Literatur.

Allgemein. 1. Joh. Feigl, Neue Beiträge zur Kenntnis des Rest-N. I. Der Gesamt-Rest-N. II. Ur+N. III. Struktur des Gesamt-Rest-N. Dieses Archiv. — 2. J. Bang, Rest-N des Blutes. I. Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 72, S. 104—118. — 3. Joh. Feigl und H. Luce, Neue Untersuchungen über Leberatrophie. I. Rest-N usw. Ebenda 1917, Bd. 79, S. 162—202, speziell S. 191 ff. (Festschrift für Johs. Orth). IV. Rest-N usw. Ebenda 1918. — 4. Joh. Feigl, Über Phosphate im menschlichen Blutserum. I. Ebenda 1917, Bd. 81, S. 380—421. — 5. D. D. van Slyke (mit G. M. Meyer), Sechs Arbeiten über Gasometrie des Amino-N. Journ. Biol. Chem. 1913/14, Bd. XVI, S. 125a und 187—235. — 6. V. J. Harding und R. M. MacLean, Kolorimetrie von α-Amino-N. Ebenda 1915, Bd. XX, S. 217. — 7. E. Abderhalden, Nachweis von Amino-N im Blute. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 88, S. 478. — 8. C. Neuberg und P. F. Richter, Freie Aminosäure im Blute bei Leberatrophie. D. med. Wochenschr. 1904, Bd. 40, S. 14 und 449. — 9. A. H. Rosenberg, Bestimmung von freiem Amino-N im Blute usw. Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 62, S. 157—160. — 10. J. C. Bock, Bestimmung von Amino-N im Blute. Journ. Biol. Chem. 1916/17, Bd. XXVIII, S. 349. — 11. M. Gorckkoff, W. Grigorieff, A. Koutoursky, Compt. rend. de Soc. de Biol. 1914, Bd. 76, S. 454 und Biochem. Zentralbl. Bd. 17, S. 295. — 12. V. C. Myers und M. S. Lough, The creatinine in the blood; its diagnostic value. Arch. f. intern. Med. 1915, Bd. XVI, S. 526. — 13. A. O. Gettler und W. Baker, Normalanalysen vom Blute bei 30 gesunden Personen. Journ. Biol. Chem. 1916, Bd. XXV, S. 211—222. — Kreatinin und Kreatin. 14. O. Folin und W. Denis, Zwei Arbeiten über Blutkreatinin und Blutkreatin u. a. Ebenda 1913/14, Bd. XVII, S. 475—481 und 487—491. — 15. Joh. Feigl, Vorkommen von Kreatinin und Kreatin im Blute. I. Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 81, S. 15—80. — 16. Derselbe, Desgleichen. II. Ebenda Bd. 84, S. 264—280. Ebendort siehe V. C. Myers und M. S. Fine, L. Baumann, J. L. Morris u. a. (I), Polemik mit F. H. Mac Crudden, C. S. Sargent, H. Hunter und W. R. Campbell, O. Folin und E. A. Doisy u. a. (II). — 17. a. a. O. 3. Feigl und Luce I und IV, 4. Feigl I, 12. Myers und Longh, 13. Gettler und Baker. — Harnsäure. 18. O. Folin und W. Denis, PWS- und PMOS-Verbindungen als Farbreagenzien. Journ. Biol. Chem. 1912, Bd. XII, S. 239. — 19. O. Folin und A. B. Macallum jr.,

Methode zur kolorimetrischen Ur—-Bestimmung. Ebenda 1912/13, Bd. XIII, S. 363. — 20. O. Folin und W. Denis, Ebenda S. 464. — 21. Dieselben, Proteinmetabolismus, besonders VI. Mitteilung 1913, Bd. XIV, S. 29—42 (a. a. O. S. 14). — 22. Ältere Literatur bei E. Steinitz (a. a. O. S. 23) und bei Feigl und Luce, IV (a. a. O. S. 3, Purinverteilung). — 23. E. Steinitz, Über Blutharnsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914, Bd. 90, S. 108—122. — 24. H. B. Lewis und B. H. Nicolet, Purin, Pyrimidin und Hydantoinderivate mit PWS und PMOS nach Folin. Journ. Biol. Chem. 1913/14, Bd. XIII, S. 369. — 25. S. R. Benedict (mit E. Hitchcock), Drei Mitteilungen über Harnsäurekolorimetrie. Ebenda 1915, Bd. XX, S. 619—641. — 26. L. J. Curtmann und M. Freede, Modifikation des Ur—-Standard nach Benedict-Hitchcock. Ebenda 1916/17, Bd. XXVIII, S. 77. — 27. C. Maase und H. Zondek, Quantitative Ur—-Bestimmung im Blute. München. med. Wochenschr. 1915, Bd. 62, S. 33 und 1110. — 28. H. F. Hoest, Kolorimetrische Bestimmung der Blutharnsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1915, Bd. 95, S. 88—99. — 29. Sa. St. Graves und P. A. Kober, Nephelometrische Bestimmung der Purinbasen usw. Journ. Americ. Chem. Soc. 1915, Bd. 37, S. 2430—2447. — 30. W. Autenrieth und A. Funk, Kolorimetrie der Blutharnsäure (VIII. Mitteilung einer Reihe). München. med. Wochenschr. 1915. — 31. Tabelle über Ur—-Verteilung nach Folin bei Joh. Feigl, Gesamt- und Restreduktion. Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 77, S. 189—232. — 32. V. C. Myers, M. S. Fine und W. G. Lough, Chemisches Blutbild bei Nephritis usw. Proc. Soc. Biol. New York. — 33. M. S. Fine, Über Unzerstörbarkeit der Ur— (Vorkommen in Organen). Journ. Biol. Chem. 1915, Bd. 23, S. 471—473. — Sowie 34. Joh. Feigl, Zum gegenwärtigen Stande der chemischen Blutuntersuchung. Vortrag Ärztl. Verein Hamburg, 2. Mai 1917. D. med. Wochenschr. 1917, Bd. 40. — 35. Derselbe, Bemerkungen über die Normalien des Reststickstoffs. Diskussion zum Vortrage von Lichtwitz. Ärztlicher Verein Hamburg. —36. Arbeiten über Marschanstrengung und Rest-N (1916, 1917, 1918) und über Inanitionsödeme (1918).

XII.

Aus dem chemischen Laboratorium des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.

Neue Beiträge zur Kenntnis des Reststickstoffs der Blutflüssigkeit, der Kritik einschlägiger Methoden, der Beurteilung und Anwendung in Klinik und Pathologie.

V. Mitteilung.

Über den Aminosäurestickstoff unter physiologischen Verhältnissen, in Beziehung zum Lebensalter sowie über seine Wiedergabe durch Rechnung und getrennte Bestimmung.

Von

Joh. Feigl.

In der allgemeinen Einführung zu den Mitteilungen über das Gebiet des Reststickstoffs im (nüchternen) menschlichen Blute unter physiologischen Verhältnissen ist auf Grund der modernen Erkenntnismittel die Gliederung in Harnstoff und »Nichtharnstoff« angenommen. In der unmittelbar vorhergehenden (IV.) Mitteilung wurde des näheren über diese zweite Unterfraktion gesprochen. Für sie hatte, wie erwähnt, J. Bang in seinen umfangreichen Arbeiten die Bezeichnung des »Aminosäurestickstoffs« geschaffen, mit dieser Anschauungsform argumentierte er. Wie, gleichfalls aus Anlaß unserer Ergebnisse, speziell über den Harnstoff (II. Mitteilung), besprochen worden ist, sind beide Unterfraktionen des gesamten Nichteiweißstickstoffs komplexer Natur. Mit dem Harnstoff-N wird im Analysengange von Bang u. a. der Ammoniak-N zusammengezogen; in dem summarischen Aminosäure-N sind die analytisch dorthin verwiesenen Stoffe Kreatinin und Kreatin, Purin (Harnsäure) mit eingeschlossen. Streng genommen, ist also die Bezeichnung »Nichtharnstoff-N« ebenfalls schematischer Natur. Sie erleichtert aber, ohne auf methodischem Zusammenschluß der fraglichen Stoffe zu beruhen — da ja der Ammoniak-N nicht in

ihr enthalten ist — die Gruppentrennung. Wenn nun Bang mit gewissem Rechte sagt, daß im »Aminosäure-N« seines Einteilungsprinzips die genannten Stoffe zwar mit geführt, aber in der praktischen Verwertung des Begriffes an sich von untergeordneter Bedeutung sind, so darf dies aus analytischen Voraussetzungen für den Ammoniak-N erst recht gelten. Abgesehen von älteren Versuchen zur Aufklärung, zur direkten Analyse, zur Diskussion und Verwertung des Rest-N-Gebietes an Hand eines Strukturschemas (irgendwelcher Artung), das, wie so manche Fragen, bisher gestreift werden mußte und daher einem methodologischen und methodenkritischen Überblicke vorbehalten bleibt, ist in neuerer Zeit relativ wenig über den Aminosäure-N als Teilerscheinung des Nichtproteinstickstoffs verhandelt worden. Es sei auf die Äußerungen führender amerikanischer Autoren verwiesen — die zum Teil als solche erwähnt und besprochen wurden —, nach denen die Auflösung der komplexen Gesamtgröße durch Teilanalysen für Harnstoff-N, für Kreatinin und Kreatin, Harnsäure und Ammoniak erfolgte, und in deren Wiedergabe bewußt erstrebte formale Gliederung vermißt wird. Für ein derartiges Vorgehen bestehen experimentelle und kritische Gründe, die wir in einiger Form spekulativ mit Rücksicht auf unbekannte Addenden des Rest-N, unter diesen den Proteinsäuren, gestreift haben. Voraussetzungen der gleichen Art sind es, die dazu führten, daß in den Analysen von O. Folin und V. C. Myers (und Mitarbeitern) sowie von anderen Forschern die nicht spezialistisch untersuchten bzw. aufgeklärten Unterfraktionen gar nicht bezeichnet oder nach den Beträgen ihrer Beteiligung am N-Bilde überschläglich berechnet sind. Andere Autoren, z. B. A. O. Gettler und W. Baker, sprechen dagegen in der Betrachtung ihrer weiter ausgreifenden Analysen zur deskriptiven Biochemie des Rest-N-Gebietes von einem »Residual-N«. Gewisse Abweichungen und persönliche Schattierungen in den terminologischen Angaben finden sich an manchen Stellen. Dabei ist der Erfolg ein zweifelhafter, indem die aus praktischen Gründen der Anschauung und Besprechung gewählten Namen für nicht entwirrte Rest-N-Anteile durcheinander gehen. Mit bewußter Absicht scheinen nur Gettler und Baker ihre Beziehung im Sinne eines formulierten Begriffes zu benutzen. V. C. Myers hat ein Strukturschema für normale und pathologische Rest-N-Bilder gegeben, in dem die Auflösung gleichfalls bis zu einem Restbetrage gedeiht. Andererseits hat unter weiteren Untersuchern A. C. Woods die Aufteilung des Rest-N in schönen Analysenbildern so weit geführt, daß ihm — auch nach selbständiger Analyse des Aminosäure-N (s. unten), ein Restbetrag (gar nicht so unbedeutender Größe) hinter-

blieb, der anschaulich benannt, aber an sich nicht verwertet wurde. Wie man sieht, spielt bei den maßgebenden, analytischen Berichten zur Rest-N-Frage in Pathologie und Physiologie der Begriff der Aminosäuren nur eine mittelbare, gar nicht charakterisierte Rolle und das, nach dem Vorgehen, zum Teil mit gutem Recht. Anders liegt die Sache in neueren physiologischen (alimentären bzw. auch pathologisch-physiologischen) Studien, wo häufig genug die Frage aufgetreten ist, ob unter geeigneten Zufuhren an bestimmten N-Trägern der Amino-N Wandlungen erkennen lasse. Was die tatsächlichen Kenntnisse angeht, so hat Abderhalden (mit seinen Schülern) die chemisch-exakte Durchforschung an Tierblut mit vielseitigem Erfolge, der auch Schlaglichter auf die Angelegenheit der Strukturaufklärung wirft, geliefert und verschiedene Angaben gemacht. Indes ist, was die analytische Wiedergabe unserer Fraktion angeht, auch schon früher (H. Hohlweg und Meyer u. a.) mit ähnlichen, einem Strukturschema zugewandten, Vorstellungen gearbeitet worden. Ferner hat in einem Zeitabschnitte der Forschung die Diskussion zum Vorkommen höherer Aminosäurekomplexe im Blute auf der Höhe der Verdauung eine große Rolle gespielt, über die jedoch neuere und neueste Studien (besonders von Bang) anderer Meinung geworden sind.

Große Teile des einschlägigen Problems gehören ohne weiteres in die Methodologie des Nichtproteinstickstoffs von Blut, Serum usw. Bis in die allerletzte Zeit ist gerade die Fraktion der Aminosäuren, obschon zum Selbstzwecke, häufiger in den Mittelpunkt spezialistischer Studien gesetzt, der umstrittenste Abschnitt geblieben. Versuche von H. Embden, H. Much und ihren Schülern, auf der Basis quantitativer Vorstellungen über den Aminosäurespiegel des Blutes den Determinenten der Wassermannschen Reaktion näher zu kommen, gehören im gewissen Ausmaße zu denjenigen, die methodisch am angreifbarsten sind. Sie zeigen, wie billig das Problem des »Amino-N« aufgefaßt worden ist, wo es doch bei genauerem Einblick in die Angelegenheit ein sehr diffiziles genannt werden muß. Die Spekulation als solche sowie ihre Berechtigung an sich soll hier nicht zum Gegenstande der Erörterung gemacht worden; es soll nur, wie geschehen, der methodenkritischen Seite ein Hinweis vorweggenommen und das weit ausgreifende Interesse belegt worden. Die pathologische Chemie hat nach Befunden von C. Neuberg (und Mitarbeitern), die in jüngster Zeit von Feigl und Luce fortgeführt wurden, praktischen Anteil an der vorliegenden Frage. Dabei ist auch älterer, präparativ analytischer Arbeiten zu gedenken, die in größeren Verhältnissen

(Bingel u. a.) den Nachweis und das quantitative Vorliegen von Aminosäuren im Blute darzutun bestrebt waren. Wir haben heute die Vorbedingungen und ihre zweckmäßige Ausbeutung im Auge, soweit sie den Aufgaben von Reihenuntersuchungen und diagnostischen Prüfungen angepaßt sind. Nur mit solchen lassen sich die einschlägigen Verhältnisse näher beschreiben und am Krankenbette wie in experimentellen Fragestellungen irgendwelcher Art nutzbringend verwerten. Eine wichtige Anregung gab A. H. Rosenberg.

Wie die Entwicklung unserer Kenntnisse über das Gebiet des Nichtproteinstickstoffes lehrt, ist bereits — früher auch von klinischer Seite — mit dem Bestreben nach strukturellen Einblicken gearbeitet worden. Ein Rest-N-Wert mit bestimmtem Bestande an Harnstoff (der in der praktischen Pathochemie zumeist relativ erhöht befunden wurde) sagt in dieser Verknüpfung viel mehr, als ein solcher schlechthin. Erst die neueste Zeit hat in der Trennung typischer Bilder bei »chronischen« und akuten Glomerulonephritiden u. a. Anlässen wirklich feste Vorstellungen nach dieser Richtung geschaffen. Nicht gänzlich ohne Anklänge an ältere, halben Weges stecken gebliebene Tastversuche ähnlicher Art, hat J. Bang konsequent sein Schema der zwei Unterfraktionen geschaffen, das damit, bei objektiven Grundlagen, wirkliche, vielfach praktisch belegte Brauchbarkeit besitzt. Ihm ist einstweilen in den Vorbedingungen dieser extremen Mikrochemie eine natürliche Grenze gezogen, die durch experimentell-methodische Kleinarbeit an den Analysengängen (speziell für Purin und Kreatinin), natürlich eher oder später einmal überschritten werden wird. Nun sind aber heute schon die Charakteristika der Bestimmungen und Isolierungen derart, daß sie vielen Anforderungen genügen und häufig Gelegenheit zu recht umfassenden Blutanalysen vermitteln. In diesem Sinne behalten die früheren mikrochemischen Ausführungen nach Folin, Greenwald u. a. doch ihren selbständig höheren Wert auch unter dieser Bezeichnung bei, obzwar in der allgemeinsten Anwendbarkeit mehr beengt.

In der Benutzung eigener Ergebnisse über das fragliche Gebiet gelangen wir nunmehr zu der Aufgabe, uns darüber schlüssig zu werden, wie weit die Definition des »Amino-N« nach Bang als praktisches Erkenntnismittel für den wirklichen Aminosäure-N trägt. Dabei müssen wir auf zwei Wegen dem Ziele näherzukommen trachten. Vorweg streng unter den Verhältnissen der »Normalien« im nüchternen Blute gesunder, befriedigend ernährter Menschen argumentierend, haben wir Bangs Voraussetzungen im allgemeinen anzuerkennen. Das geschieht jedoch nur auf dem Standpunkte, den uns die zum

Teil segensreiche Herrschaft der echten Mikrochemie einzunehmen zwingt. Über diesen hinaus haben wir uns zu fragen, da, wo uns die äußere Gelegenheit geboten ist, wie weit der summarische Aminosäure-N (»Nichtharnstoff«) mit dem wirklichen zusammengeht. Des ferneren eröffnet sich der Ausblick auf eine Möglichkeit kritischer Stellungnahme in dem Sinne der praktisch-wichtigen Frage, ob der summarische »Amino-N«, vielleicht dessen Abwandlungen (also rechnerische Größen), bequemer und sachlich ausreichender das Ziel treffen als die Befunde nach speziellen Analysengängen (selbständige Werte). Obschon erst in der Gegenprüfung der Erkenntnismittel nach quantitativen Belegen kritisch zugänglich, wird diese Spekulation darum von aktueller Bedeutung, weil sie bei klinischen und pathochemischen Studien in der Arbeitsdiposition Gestalt annimmt. Es hat bekanntlich die Kreatininämie (mit ihr im gleichen Maßstabe die Kreatinämie), ferner auch die Urikämie, wie vom Verfasser in vorliegenden Berichten und a. a. O. gezeigt wurde, unmittelbares diagnostisches Interesse, dem, wo angängig, Folge gegeben wird, und für dessen Betätigung praktitable und gut fundierte Wege zur Verfügung stehen. Es werden also häufiger Kreatinin und Harnsäure zur Analyse gezogen; mit ersterem kann, obschon von sekundärem Werte, der jedoch seinerseits steigender Aufmerksamkeit sich erfreut, die Bestimmung des Kreatins verknüpft werden. Diesen Substanzen, namentlich den ersteren, steht in der Pathochemie usw. die direkte Frage nach dem Aminosäurespiegel nach. Oft liegt die Sache auch so, daß die Verwendung einer verfügbaren Blutmenge nach gewissen Fragen abgewogen werden muß, daß dieses Quantum eben für die genannten Stoffe neben sonstigen wichtigen (Zucker u. a.) ausreicht. Endlich ist die Technik der Aminosäurebestimmung, obzwar gut durchgebildet (s. unten), doch nicht so einfach und routinemäßig gängig, vielleicht auch an sich umstrittener, wie die Arbeitsmethode der Kolorimetrie bei Kreatinin und Purin. Es liegt also häufig genug das Untersuchungsprogramm so, daß die selbständige Analyse des Aminosäure-N zurücktritt. Naturgemäß wird man diesen, vorwiegend praktischen Zustand nicht idealisieren dürfen, aber er ist nun einmal nach den zunächst gegebenen Verhältnissen der häufigere, mit dem also gerechnet werden darf. Verfasser hat, wo angängig, naturgemäß den Amino-N als solchen zu bestimmen sich bemüht (Feigl und Luce). Es ergibt sich nun also bei einem Vorgehen, wie dem geschilderten, daß man Zahlen für Kreatinin, Kreatin, Harnsäure in die Hand bekommt, und daß also aus ihnen der summarische Aminosäure-N (Bang) der »Nichtharnstoff« in etwa modifiziert werden kann.

Die Kritik der Stichhaltigkeit dieser drei erhältlichen Werte ist häufiger diskutiert worden. Wesentliche Bedenken können kaum ins Feld geführt werden, wennschon sachliche Übereinstimmung unter den maßgebenden Untersuchern nicht durchaus besteht. Es entspräche den Tatsachen schlecht, wenn Verfasser nicht ausdrücklich hervorhöbe, daß um das Kreatinin des Blutes ein scharfer, zumeist rein methodenkritischer Streit vor Monaten sich zugetragen hat. Die Angriffe von F. H. MacCoudden und C. S. Sargent wurden, wie Verfasser nach eigener Anteilnahme ausführte, von ihm und von amerikanischen Forschern zurückgewiesen. Unter diesen hat O. Folin (mit E. A. Doisy) seiner im übrigen bewährten Stammethode eine verbesserte Modifikation an die Seite gestellt. Wie Verfasser in seiner sehr umfangreichen Sammelarbeit zu der Frage der Kreatininämie (und Kreatinämie) zeigte, stimmen seine Analysen mit denen von Folin und Myers durchaus überein, greifen jedoch weiter aus (auch in die Extreme) und geben mit denen der Amerikaner ein geschlossenes Material von hoher Einheitlichkeit. Aus diesem Rahmen fallen allein die Angaben von A. O. Gettler und W. Baker nicht unbeträchtlich heraus; und Verfasser betonte, daß die niedrigen Werte (Teile einer schönen und methodisch wie statistisch hochinteressanten Arbeit zur Kenntnis des normalen chemischen Blutbildes), obschon abwegig und isoliert, besondere Prüfung verlangten. Gettler (mit R. Oppenheimer), der später seinerseits auf die Kontroverse über die Stichhaltigkeit der Kreatininmethodik in kritischen Versuchen zurückkam, hält an seinen niedrigen Zahlen fest, wennschon er nach wie vor derzeit isoliert dasteht und die Möglichkeit einiger, auf gedrückte Zahlen weisenden, Momente einräumt. Die Zahlen von M. Rosenberg und ihre Gewinnung bieten greifbare Handhaben zur Kritik hinsichtlich technischer Fehler; sie fallen heraus. Es ist also, woran dem Verfasser im Interesse seiner ausgedehnten Sammelarbeit gelegen sein mußte, nach eigenen und anderweitigen Ergebnissen die Stichhaltigkeit der Kreatininmethodik an sich erwiesen worden, während gleichzeitig das Übergewicht des Zahlenmateriales und aller Stimmen die Größenordnung und die Statistik (Verfasser) nach Altersklassen usw. Durchschnitte, Grenzen, Umfang garantieren. Kreatinwerte sind weniger bestritten (methodisch), auch ist hier die Übereinstimmung besser, die Statistik (Verfasser) breit genug. Über Harnsäurewerte ist nach O. Folin, E. Steinitz u. a., darunter Verfasser, kein prinzipieller, aber seit Steinitz' Angaben und Verfassers Statistik auch zurzeit kein engerer Streit mehr am Platze. Das Material ist in der Statistik (wie oben erörtert) befriedigend durchgearbeitet und belegt. Hat man

— was von allen dreien gilt — sich an die besten derzeitigen Analysen, Stammverfahren mit Präzisierungen, gehalten, so dürften die zahlenmäßigen Befunde der quantitativen Bestimmungen zutreffen und in die Berechnung der N-Verhältnisse übersetzt werden. Wie mehrfach gesagt, hat die sorgfältig arbeitende, pathologische und klinische Chemie kein Interesse an »abgekürzten« usw. (relativen) Verfahren mit ihren bedenklichen Ergebnissen. In vorliegender Möglichkeit zu mittelbarer Verwertung liegt ein angenehmer, vielleicht nötiger Nebenvorteil des Verständnisses für genaue und kritische Arbeit mit Hilfe gut durchgearbeiteter Methoden.

Übersetzt man die jeweiligen Werte in die Berechnung nach deren N-Gehalt, so ist man den Fehlern der Methoden an sich (vermindert durch die Division) unterworfen. Wir meinen, für den zusammengefaßten N der Kreatinin-Kreatin-Purinfraktion insgesamt mit rund 3% bei guter Durchführung rechnen zu können, einem Fehler, der als solcher in den Kauf genommen und der natürlich gegen denjenigen der objektiven Amino-N-Bestimmung unter Gegenwertung der übrigen praktischen Verhältnisse abgewogen werden muß.

Ein Verfahren, wie das beschriebene, haben zuerst Feigl und Luce an verschiedenen Fällen (dann Feigl an zahlreichen weiteren) angewandt und die Bezeichnung »berechneter Aminosäure-N« für die geläuterte Fraktion in Benutzung genommen[1]). Tatsächlich bietet sich oft die Gelegenheit, diese Korrektur zu gewinnen und danach zu benutzen. Wie a. a. O. belegt, haben wir häufiger, seit 1915, in diesem Sinne, argumentiert. Gettler und Baker formulierten später den »Residual-N« als Parallele. Man kann also in der Befolgung dieses praktisch oft nahegelegten Gedankenganges die ursprünglich weiter gefaßte Größe durch Ausschluß heterologer Komponenten, allerdings mitbestimmt von den unvermeidlichen, individuellen Fehlern der einschlägigen Methoden, um ihre Hauptbelastung erleichtern. Das Verfahren hat, wie hier vorgreifend zu sagen wäre, höhere Bedeutung (als in der Norm) da, wo isolierte Steigerungen an Kreatinin, Kreatin, Harnsäure (praktisch doch recht zahlreiche Anlässe) absolut und relativ gegen den Amino-N vorkommen. Verfasser hat die einschlägigen Ergebnisse auf Grund von Statistiken über »Normalzahlen« für Kreatinin, Kreatin, Harnsäure (die gleichzeitig der Frage nach den Einflüssen der Alterserscheinungen unterstellt waren) in der IV. Mitteilung niedergelegt und so weit schematisiert, daß die rechnerische Korrektur des Amino-N (Bang) an Hand verschiedener Stufen durchgeführt werden kann.

1) Zuerst publiziert Mai 1916. Vortrag J. Feigl, a. a. O.

Was nun die selbständige Bestimmung des Aminosäure-N angeht, so beruhen unsere anschließend mitgeteilten Ergebnisse auf der neuen Modifikation der gasometrischen Methode von D. D. van Slyke, die im Jahre 1910 erstmalig mitgeteilt und 1912 in eine mikrochemische Form übersetzt wurde. Wir unterlassen auch jegliche Exkurse auf das speziell reichlich beackerte Gebiet der Kritik dieses Verfahrens und der Methodologie der Analyse von Amino-N unter entsprechenden Verhältnissen, um so mehr, als die neuen Arbeiten von J. C. Bock u. a., sowie gelegentliche Beobachtungen von Feigl und Luce vorgängig erwähnt worden sind. Unseres Erachtens hat A. H. Rosenberg beträchtliche, schon in früheren Arbeiten des Verfassers mehrfach genannte Verdienste um diese Methode.

In den einleitenden Worten seiner Mitteilung, die sich mit der hier sehr wichtigen Enteiweißungstechnik beschäftigt, sagt er (1914, April) daß »das zur mikroanalytischen Feinheit durchgebildete Verfahren trotz seiner Einfachheit und bedingungslosen Zuverlässigkeit nicht die verdiente Verbreitung gefunden habe«. »Bisher sei in der Biochemischen Zeitschrift nicht eine Arbeit erschienen, die sich dieser Methode als Grundlage bedient hat.« »Bereits geringe Blutmengen, im Gegensatz zur Formoltitration, genügen, um leicht und exakt den Gehalt an Aminosäurestickstoff im Blut zu bestimmen.« »Diese Methode verdient, auf breitester Grundlage für klinische Zwecke benutzt zu werden.«

Einen besseren Anwalt konnte die Methode nicht finden, und doch können noch heute vorstehende Sätze unterstrichen werden[1]). Die »Normalien« nach Rosenberg liegen zwischen 10,2 und 12,5 mg N für 100 ccm Blut, nach van Slyke zwischen 3,0 und 8,0 mg N, nach Bock um 7,13 mg N für 100 ccm Blut mit bemerkenswerter Konstanz. Sie sind beherrscht von dem Enteiweißungsmittel — namentlich bei Aminazidämien höherer Grade usw. — (Methodologie!) Wir arbeiteten nach Rosenberg und weiteren Varianten, über die zu berichten sein wird. Abgesehen von den denkbaren Fehlern durch die Isolierung (s. später) ist die Genauigkeit der Methode recht groß, und die Fehlerbreite nach unseren Erfahrungen bei fortlaufender Anwendung mit ± 0,1 mg N ein kleiner Teil der bezüglichen, bei der rechnerischen Zusammenfassung des Kreatinin-Kreatin-Harnsäure-N. Diese hängt ja an einem Komplex von Methodenfehlern — Rest-N-Bestimmung, Ur+N-Bestimmung, Berechnung des Amino-N, individuelle Genauigkeit der Einzelverfahren für Kreatin usw. mit Rechnung. Es ist die — natürlich nur in Detailanalysen zu belegende — Frage zu ventilieren, ob

1) Verfasser hat seit 1915 mit beiden Formen der Methode gearbeitet (a. a. O.).

die Summe der einschlägigen Gesichtspunkte auf seiten des von Bang entworfenen Gedankenganges, den Feigl und Luce fortführen, denen auf der Seite der direkten Bestimmung die Wage halten kann. Ja, man kann ferner a priori Bedenken haben, ob die Korrektur durch den heterologen N wirklich (in der Norm) allgemein einen praktischen Nutzen hat bzw. haben kann, oder ob für die gesuchte Größe »Amino-N« der Wert nach Bang wenigstens hier und da schon an sich brauchbar genug ist. Wir halten zurzeit an der Korrektur fest, wofür sich gewisse Gründe (s. unten) finden lassen.

Wenn wir in einer früheren Mitteilung (der IV.) sagten, daß in der Relation zwischen Rest-N und Ur+N in Ur+N % bzw. in der Relation Ur+N zu Amino-N (Bang) der Amino-N schlechthin implizite gegeben sei, so trifft das für unsere bisherigen Materialien nicht voll zu. Die Beziehung zwischen Gesamt-Reststickstoff und Harnstoffstickstoff ist zwar eine Auflösung, die den Aminosäurestickstoff (Bang), den »Nichtharnstoff-N« bei Angabe absoluter Zahlen schafft. Da aber unsere Statistik durch Zusammenziehung vieler Einzelfälle entsteht, und da die Kreuzung der Werte Tatsache ist, so ist nur die Relation, das ist die Struktur, nach den Haupttypen, gegeben. Die absoluten Werte sind nicht ersichtlich. Wir bedürfen ihrer Aufführung aus den gleichen Gesichtspunkten, wie sie bei Rest-N, Ur+N, Struktur, Kreatinin, Kreatin, Harnsäure, bei dem N der letztgenannten Körper eingenommen wurden. Daher dient die Statistik der einschlägigen Beobachtungen einmal den entsprechenden, deskriptiven Tendenzen für den betreffenden Ausschnitt des Rest-N-Gebietes, ferner bedürfen wir der Zahlen mittelbar im Dienste der Frage nach dem berechneten Amino-N (Feigl und Luce), ferner angesichts der obengenannten Aufgabe einer Gegenwertung der van Slyke-Zahlen mit der rechnerischen Wiedergabe.

Die Anordnung der Tabelle 1 mit dem hauptsächlichen Material über den summarischen Aminosäure-N (Bang) ist nach den Vorgängen verständlich. Die Stufen der N-Befunde (I, II, III) sind schematisiert im Anklang an die Bangschen Ergebnisse, die Altersklassen (1, 2, 3) sind entsprechend die gleichen wie in den Tabellen der früheren (I., II., III.) Mitteilung. Der Handlichkeit wegen, und im Interesse der Grenzbereiche (Minimal- und Maximalzahlen) sind diese selbst in Tabelle 2 und 3 (Nebengabe A bzw. B) aufgelöst.

Sehen wir nun Stufe III (11,0 mg N bis 13,0 mg) als engeren Mittelbereich an, der um die Stufe II nach unten (8,0 mg N bis 10,0 mg) und die Stufe III nach oben (14,0—16,0 mg) ergänzt den

Tabelle 1.

Beobachtungen über den »Nichtharnstoff« des Reststickstoffs (Aminosäure-N nach Bang) im menschlichen Blut unter physiologischen Verhältnissen. Material zur Frage nach den Durchschnitts- und Grenzwerten mit Rücksicht auf das Lebensalter (nach Mikro-Bang 1916). Anordnung in Altersklassen (1, 2, 3) und Stufen für den N dieser Fraktion (I, II, III) absolut und prozentisch nach den jeweiligen Gesamtzahlen. mg N für 100 ccm Vollblut, Nüchternwerte.

Alters-klasse	Altersstufen (obere Grenze einschließlich)	Anzahl der Fälle	I bis 7,0 mg N einschließlich		II 8,0 bis 10,0 mg N		III 11,0 bis 13,0 mg N		IV 14,0 bis 16,0 mg N		V 17,0 bis 20,0 mg N		VI 21 mg N und mehr	
			absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
1	bis zum 2. Jahre	20	2	10	4	20	7	3,5	2	10	2	10	3	15
2	vom 2.—5. Jahr	20	1	5	3	15	11	55	2	10	2	10	1	5
3	vom 5.—10. Jahr	25	1	4	3	12	14	56	2	8	3	12	2	8
4	vom 10.—15. Jahr	25	1	4	5	20	12	50	4	16	2	8	1	4
5	vom 15.—20. Jahr	53	3	5,5	11	21	24	45	5	9,5	6	11	4	7
6	vom 20.—30. Jahr	71	2	3	13	18	42	60	8	11	4	5,7	2	3
7	vom 30.—40. Jahr	108	5	4,7	11	10	71	66	8	7,5	8	7,5	5	4,7
8	vom 40.—50. Jahr	112	5	4,5	15	13,5	69	60	9	8	6	5,4	4	3,6
9	vom 50.—60. Jahr	100	8	8	14	14	63	63	7	7	5	5	3	3
10	vom 60.—70. Jahr	71	5	7	10	14	42	57	7	8	5	7	2	3
11	vom 70.—80. Jahr	65	5	8	11	16	37	55	7	11	5	8	0	0
12	vom 80. Jahr und mehr	36	3	8	8	22	16	44	4	11	2	6	3	8

Tabelle 2.

Beobachtungen über den Aminosäure-N (Bang) bzw. den »Nicht-harnstoff-N« des menschlichen Blutes unter physiologischen Verhältnissen I.

Nebenangaben A: Über die hohen Normalwerte über 21,0 mg N für 100 ccm Vollblut. Nüchternwerte.

In den Altersklassen (Tabelle 1)	kommen vor absolute Werte an mg N bei					Fällen der betreffenden Reihe bzw. der Gesamtreihe
	21,0	22,0	23,0	24,0	25,0	
1	1	1	1	0	0	3 von 20
2	0	1	0	0	0	1 » 20
3	1	1	0	0	0	2 » 25
4	0	1	0	0	0	1 » 25
5	1	2	1	0	0	4 » 53
6	1	1	0	0	0	2 » 71
7	2	1	1	0	1	5 » 108
8	1	1	1	1	0	4 » 112
9	1	1	1	0	0	3 » 100
10	1	0	1	0	0	2 » 71
11	0	0	0	0	0	0 » 65
12	1	0	0	0	1	3 » 36
Summe	10	10	6	1	2	30 von 706

Tabelle 3.

Beobachtungen über den Aminosäure-N (Bang) bzw. den »Nicht-harnstoff-N« des menschlichen Blutes unter physiologischen Verhältnissen I.

Nebenangaben B: Über die niederen Normalwerte unter 7,0 mg N für 100 ccm Vollblut, Nüchternwerte.

In den Altersklassen (Tabelle 1)	kommen vor absolute Werte an mg N bei					Fällen der betreffenden Reihe bzw. der Gesamtreihe
	7,0	6,0	5,0	4,0	3,0	
1	0	1	0	1	0	2 von 20
2	0	0	1	0	0	1 » 20
3	0	0	1	1	0	1 » 25
4	0	0	0	0	1	1 » 25
5	1	1	0	1	0	3 » 53
6	1	0	1	0	0	2 » 71
7	1	2	1	0	1	5 » 108
8	2	1	0	2	0	5 » 112
9	3	2	1	2	0	8 » 100
10	2	1	1	1	0	5 » 71
11	1	3	0	1	0	5 » 65
12	1	0	1	0	1	3 » 36
Summe	12	11	7	9	3	43 von 706

erweiterten Mittelbereich bildet, so ergibt sich unter dem Gesichtspunkte der Altersfrage das Folgende:

Über das den Ergebnissen zugrunde liegende Material, seine Auswahl und Beurteilung gilt das gleiche wie in den früheren Arbeiten. Es sind fast ausschließlich Fälle, die in die Fristen der gewaltsamen, alimentären Herabstimmung (des Kriegsjahres 1917) nicht hineinreichen, und die daher als allgemein normal angesehen werden. Das kann von den ausgeschlossenen kaum mehr gelten. Die Frage der Veränderung gewisser Konstanten hat sich im Rest-N-Gebiet von selbst und mit nicht einmal unbeträchtlichen Ausschlägen ergeben. Darauf kommen wir später zurück. Zeitlich — was den Stand der Methodik usw. des Aminosäurespiegels angeht — ist zu berichten, daß unsere Arbeiten weit vor denen von J. C. Bock liegen, wie ältere Mitteilungen des Verfassers beweisen. Letztere, namentlich deren zweite (deskriptive), die dem Verfasser erst bei der Korrektur unserer Sammelarbeiten zugänglich wurden, sind indes für die Frage der Beteiligung von »echtem« Amino-N im Gesamt-Rest-N von hohem Werte.

Den »engeren Mittelbereich« erfüllen durch alle Altersklassen die Hauptanteile. Rechnet man die relative Stichhaltigkeit schwach besetzter Reihen mit ein, so wird man die Zahlen modifiziert beurteilen. Doch fällt auf, daß in den mittleren Lebensjahren, etwa 20.—60. Jahr, der Prozentsatz an Treffern — 60, 66, 60, 63% — am höchsten ausfällt gegenüber dem späten Alter — 57, 55, 44% — und der frühesten Jugend mit den Jünglingsjahren — 35, 55, 56, 50, 45%. Die Abweichung ist zwar nicht hoch, aber doch als solche erkennbar. Jedenfalls steht für die Extreme die Tatsache des Abflusses der Werte aus dem allgemeinen Durchschnitt in abwegige Bereiche zur Diskussion. Die Stufe II ist inkonstanter belegt mit zumeist an $^1/_5$ der Gesamttreffer. Die Stufe III hält sich im groben um 10% der Treffer. Zieht man nun die Stufen II, III, IV zum erweiterten Mittelbereich zusammen, so muß sich ein Ausgleich in den dort zum Teil nahen Werten zeigen. Es ergibt sich für die Altersklasse 1: 85%, 2: 80%, 3: 76%, 4: 74%, 5: 76%, 6: 84%, 7: 83%, 8: 82%, 9: 84%, 10: 78%, 11: 84%, 12: 77%. Dabei verwischen sich zum Teil die Differenzen, deren Wiedergabe der engere Mittelbereich seinerseits ermöglicht hatte. Diese Zahlen zeigen also im großen ganzen die erhebliche Konstanz der Amino-N-Werte an, von denen rund $^4/_5$ zwischen 8,0 und 16,0 mg liegen, so daß mit gewissen Unterschieden nur rund $^1/_5$, zumeist noch weniger, (mittlere Lebensjahre) auf die Grenzabschnitte verwiesen erscheinen. Ferner liegt die Hälfte bis zu $^2/_3$ im engeren Mittelbereich zwischen den Werten 11,0 mg N und 13,0 mg für 100 ccm Vollblut. Außerdem reichert sich das Trefferbild für die Stufen II und III erheblich

zur Mitte hin an; d. h. die meisten Werte liegen an 10,0 mg N einerseits, an 14,0 mg N andererseits, wobei also der durch die Staffelung geschaffene (schematisierte) Überblick sich zur Voreinheitlichung der Zahlen wendet. Die Stufe V (17,0—20,0 mg N für 100 ccm Blut) erscheint am spärlichsten besetzt in den mittleren Lebensjahren, rund 5,0%, reicher bei den Kindern usw. Gleiches für den oberen Grenzbereich mit Zahlen über 21,0 mg N, rund 3,5%.

Löst man diesen seinerseits auf, so ergibt sich das in Tabelle 2 geschilderte Verhalten, an das wir bei (späterer) Betrachtung der Grenzwerte (nach oben) anknüpfen müssen. Die Höchstzahlen — 25,0 mg N — kommen zweimal in unserer Reihe von rund 750 Fällen, ohne ersichtliche Begründung vor. 24,0 mg ist einmal, 23,0 mg sechsmal im ganzen Material vertreten; 22,0 mg erscheint zehnmal und 21,0 mg gleichfalls zehnmal in der ganzen Reihe — also alle Werte in sehr enger Wahrscheinlichkeit, die sich an 21,0, 22,0 und 23,0 mg hält. Der Bereich VI ist, also auch mit seinen niedrigen Einzelwerten, ein seltenes Vorkommnis innerhalb der Norm. Dasselbe gilt von den niedrigen Extremen, die ebenfalls in mittleren Lebensabschnitten am schwächsten, sonst stärker besetzt sind. Tabelle 3 gibt die Auflösung der Zahlen von 3,0—7,0 mg N für 100 ccm Vollblut. 3,0 mg N dreimal, 4,0 mg N neunmal, 5,0 mg N siebenmal, 6,0 mg N elfmal, 7,0 mg N zwölfmal im Rahmen des gesamten Materiales.

Unter den Gesichtswinkel der Frage nach den Einflüssen des Lebensalters gerückt, kann also die Tabelle nur lehren, daß in mittleren Mannesjahren eine ziemlich weitgehende Konstanz der Befunde innerhalb eines engen Bereiches Tatsache ist, daß aber bei alten Leuten, erst recht bei kleinen Kindern, statt dessen eine merkliche Dezentralisation vor sich geht, die achtbare Anteile in die Extreme der Stufenordnung verweist.

Soweit für vorliegenden Zweck eine Erörterung der Werte für den »Nichtharnstoff-N«, den »Aminosäure-N (Bang)« vornehmend, gelangen wir nun zur Aufgabe der Auflösung dieser Komplexgröße an Hand der verschiedenen Zahlenbefunde für den N der Kreatinin-Kreatin-Harnsäurefraktion.

Halten wir uns zunächst an den engeren Mittelbereich der komplexen Amino-N-Zahlen und nehmen allgemein die Voraussetzung gekreuzten Zusammentreffens beider N-Gruppen mit auf, so gelangen wir zu folgenden Überschlägen. 11,0—13,0 mg N, das ist rund **12,0 mg N**, trifft im »großen Durchschnitt »nach aktuellen Werten« auf 2,5 mg N der Unterfraktion (Kinder) auf 2,8 mg N desgleichen

(Jugendliche), auf 3,3 mg N desgleichen (Erwachsene), auf 4,0 mg N (Greise), wobei also an berechnetem Amino-N (Feigl und Luce) rund 8,0—10,0 mg bzw. rund 6,0—9,0 mg, allgemein 6,0 mg N bis 10,0 mg (deren Kern nur 8,0 mg!) N für 100 ccm Vollblut resultierten, ein Zusammenspiel, das etwa die Hälfte, zum Teil zwei Drittel, sonst um bzw. über ein Drittel der Möglichkeiten wiedergeben würde. Den hauptsächlichen Nebenbereich würde man aus den derzeitig gegebenen Zahlen errechnen können, desgleichen die Verhältnisse rechnerischer Extreme. Für 15,0 bzw. 20,0 mg Amino-N (Bang) durchgeführt, ergäben sich in rund je 10% der Möglichkeiten berechnete Aminosäuren-N-Beträge, die an 12,0 bzw. 17,0 mg liegen würden und leicht variiert sein könnten. Gehen wir in die Extreme der Staffelung und betrachten zunächst deren obersten Flügel — Stufe VI mit 21,0 mg N und mehr bis 25,0 mg (rund 2,5‰ der Fälle!) — so könnte durch Einsatz mittlerer Angaben für den heterologen N 18,0 bzw. 20,0 mg berechneter Aminosäure-N resultieren, während, zusammengehalten mit den Extremen, in praktisch kaum diskutablem Zusammentreffen auch 22,0 mg N auftreten könnten, und andererseits höchster Amino-N (Bang) auf 18,0 mg berechneter Größe gedrückt werden könnte. Viel wichtiger wird die Verrechnung im Bereiche extrem niedriger Normalwerte (Detailanalysen!).

Nach dem gesagten läßt sich — der Wiedergabe von Detailanalysen, in denen die Zusammenhänge offensichtlich und klar erscheinen werden —, vorgreifend, bereits kennzeichnen, wie weit im allgemeinen der »berechnete« Amino-N (Feigl und Luce) gegen den »summarischen« (Bang) abweicht. Wir resümieren, daß Werte von 11,0—13,0 mg N durch Einfügung der Korrektur auf 6,0 mg N bis 9,0 mg, Mitte um 7,5 mg N, sinken, ein Bild, das den Hauptanteil der Verhältnisse wiedergibt. Da nun aber nach der früheren (IV.) Mitteilung, wie hier gestreift, der komplexe N aus Kreatin-Kreatinin-Harnsäure mit dem Lebensalter gewissen Modifikationen, Steigerungen, zugänglich ist und da der Amino-N (Bang) solche allgemein geringeren Grades, abgesehen von extremen Vorkommnissen, veranschaulicht, müssen der summarische Amino-N und der berechnete sich gleichartig, vielmehr individuell, nach den Altersklassen wandeln. Nun ist die Statistik des berechneten Amino-N aus früher erörterten Gründen weit geringer als die auf Bangs Methoden alleinig beruhende des summarische Amino-N. Immerhin läßt sich sagen, daß Neigung zu hohen Werten für ersteren besonders im frühen Kindesalter, vereinzelt im Greisenalter beobachtet worden ist. Neben der Detailanalyse brauchen wir in dieser Frage später auch die Hilfen cytologischer Untersuchung.

Nunmehr seien Angaben über den berechneten Amino-N in Tabelle 4 aufgeführt. Ihre Gewinnung setzt die Detailanalyse voraus, aus der die schematische Aufführung sich herleitet. Im übrigen spricht die Tabelle mit den einschlägen Nebenangaben für sich selbst. Die Fälle sind eine Auswahl aus denen der Gesamtuntersuchung. Ihre Ergebnisse formulieren wir wie folgt: Der Bereich von 6,0—8,0 mg N für 100 ccm Blut ist der am reichsten besetzte, besonders für die mittleren Mannesjahre. Er ist vorher und nachher geringer ausgestattet — 48 gegen 30 und 36% (Kinder und Jugendliche) bzw. gegen 32 und 33% (ältere Männer und Greise). Gute Anteile nehmen auch die Nachbarstufen auf. Minimalwerte unter 4,0 mg erscheinen in 4—10%; die Stufe V: 10,0—15,0 mg zumeist über 10%, die Maximalwerte über 15,0 mg erheblicher besonders in frühem und spätem Alter. Die Analyse der Grenzbefunde nach absoluten Zahlen findet sich in der Tabelle. Der Hauptteil aller Treffer für den berechneten Amino-N liegt also zwischen 6,0 und 8,0 mg N für 100 ccm Blut, während mit geringem Abstande, zumeist über 10 bis etwa 20%, das ganze Bild sich zwischen 4,0 mg N und 15,0 mg ausbreitet. Geht man der Frage nach Besonderheiten innerhalb der Altersklassen nach, so lehrt die Tabelle die engere Geschlossenheit der Werte in den Mannesjahren und ihre Ausbreitung in der frühesten Jugend (relativ reichlich hohe Extreme!) sowie ihre Modifikation im späten Alter (Stufe II). Der »Residual-N« figuriert bei Gettler und Baker mit 10,0—25,0 mg N für 100 ccm Blut (s. später bei Methodologie!).

In letzter Linie ergibt sich die Aufgabe, den selbständig analysierten (van Slyke-Rosenberg) Aminosäure-N nach Befunden darzustellen und ihn nach einleitend gegebenen Gesichtspunkten gegen die berechnete Größe zu beurteilen. In Tabelle 5 finden sich für zwei zusammengezogene Altersgruppen, dort entsprechend erläutert, beide Reihen aufgeführt. Betrachten wir vorweg den echten Amino-N, über den wir unsere älteren Materialien hier erstmalig niederlegen, so ergibt sich die Verteilung von selbst, indem zwischen 6,0 mg N und 15,0 mg 76 bzw. 78% der Treffer liegen. Minimalien und Maximalien sowie deren Details bietet die Tabelle. Was nun, einer spezialistischen Methodologie vorgreifend, die Beurteilung dieser vergleichsweise reichlichen Materialien gegenüber denen von van Slyke, Rosenberg, Bock angeht, so ist zu sagen, daß darin alle — offenbar durch die Statistik des Materials — umfaßt werden, die niedrigen Zahlen des Erfinders der Methode und die höheren von Rosenberg. Das Mittel ist etwa 9,0 mg N.

Tabelle 4.

Beobachtungen über den »berechneten Aminosäure-N« (Feigl und Luce) des gesamten Nichteiweißstickstoffs im menschlichen Blute unter physiologischen Verhältnissen. Untersuchungen zur Frage der Einflüsse des Alterns. Anordnung in Stufen nach den absoluten N-Zahlen (I, II, III) und in Altersklassen (gruppenweise zusammengezogen nach Tabelle 1a, b, c, d) absolut und prozentisch nach den Fällen der betreffenden Gruppen. Nebenangaben über hohe und niedere Grenzwerte. mg N in 100 ccm Vollblut. Nüchternwerte (obere Zahlen einschließlich).

Altersklasse (zusammengezogen nach Tabelle 1)	Zahl der Fälle	I unter 4,0 mg N		II 4,0 bis 6,0 mg N		III 6,0 bis 8,0 mg N		IV 8,0 bis 10 mg N		V 10,0 bis 15 mg N		VI 15,0 mg N und mehr		Bemerkungen über Grenzbefunde in Gegenüberstellung	
		absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	niedere Zahlen Stufe I unter 4,0 mg	hohe Zahlen Stufe VI über 15,0 mg
a) 1, 2, 3 bis zum 10. Jahre	20	1	5	4	20	6	30	3	15	3	15	3	15	1 × 2,5 mg	1 × 17,0 mg 1 × 18,0 mg 1 × 20,0 mg
b) 4, 5 vom 10. bis 20. Jahre	25	2	8	6	24	9	36	2	8	3	12	3	12	1 × 3,0 mg 1 × 3,5 mg	1 × 15,0 mg 1 × 16,0 mg 1 × 18,0 mg
c) 6, 7, 8 vom 20. bis 50. Jahre	50	2	4	10	20	24	48	8	16	4	8	2	4	1 × 3,0 mg 1 × 4,0 mg	1 × 16,0 mg 1 × 17,0 mg
d) 9, 10 vom 50. bis 70. Jahre	25	2	8	5	20	8	32	4	16	4	16	2	8	1 × 3,0 mg 1 × 3,5 mg	1 × 16,0 mg 1 × 18,0 mg
e) 11, 12 vom 70. Jahre und mehr	10	1	10	3	33,3	3	33,3	2	20	0	0	1	10	1 × 3,5 mg	1 × 16,6 mg

Tabelle 5.

Beobachtungen über den »Aminosäure-N« des gesamten Nichteiweißstickstoffs im menschlichen Blute unter physiologischen Verhältnissen. Gegenüberstellung von Werten für den »berechneten Aminosäure-N« (Feigl und Luce) und für den direkt bestimmten (van Slyke-Rosenberg) in statistischer Anordnung nach einem Stufenschema. Jeweils obere Reihe: berechnete Werte (1). Jeweils untere Reihe: direkt bestimmte Werte (2). mg N in 100 ccm Vollblut, Nüchternwerte (obere Zahlen einschließlich).

Altersklassen (zusammengezogen nach Tabelle 1)	Zahl der Fälle		I unter 4,0 mg N		II 4,0 bis 6,0 mg N		III 6,0 bis 8,0 mg N		IV 8,0 bis 10,0 mg N		V 10,0 bis 15,0 mg N		VI 15,0 mg N und mehr		Bemerkungen über Grenzbefunde in Gegenüberstellung: niedere Zahlen Stufe I unter 4,0 mg	Bemerkungen über Grenzbefunde in Gegenüberstellung: hohe Zahlen Stufe VI über 15,0 mg
			absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%		
a) Reihe b der Tabelle 4 (d. i. Klassen 4, 5 der Tabelle 1) vom 10.—20. Jahre	25	(1)	2	8	6	24	9	36	2	8	3	12	3	12	1 × 3,0 mg 1 × 3,5 mg	1 × 15,5 mg 1 × 16,0 mg 1 × 18,0 mg
		(2)	1	4	3	12	6	24	5	20	8	32	2	8	1 × 3,8 mg 1 × 4,0 mg	2 × 15,5 mg 1 × 16,0 mg
b) Reihe c der Tabelle 4 (d. i. Klassen 6, 7, 8 der Tabelle 1) vom 20.—50. Jahre	50	(1)	2	4	10	20	24	48	8	16	4	8	2	4	1 × 3,0 mg 1 × 4,0 mg	1 × 16,0 mg 1 × 17,0 mg
		(2)	2	4	6	12	18	36	12	24	9	18	3	6	2 × 4,0 mg	1 × 15,0 mg 1 × 16,0 mg

Wie stellt sich nun der Versuch dar, den berechneten Amino-N für die Norm der selbständigen Bestimmung zu substituieren? Dieser ist nach Ausweis der Staffelung wohl niedriger; in welchem Grade, das wird die deskriptive Detailanalyse sowie die Methodologie mit kritischer Beurteilung der Zahlen lehren müssen. Vorgreifend dürfen wir sagen, daß die Senkung nicht groß ist. Die Verrechnung der Fehlerquellen zum Zwecke schlüssiger Deutung über einen definitiven etwaigen Rest von unbekannten Substanzen (Proteinsäuren) schalten wir aus, verweisen dagegen ausdrücklich darauf, daß die Tendenz des echten (selbständig analysierten) Amino-N gegen den verrechneten Senkungen zeigen kann, die nicht nur in der Reichweite der Gasometrie der aliphatischen α-Aminogruppe (und ihren Interferenzen) liegen kann, sondern vor allem in der Stichhaltigkeit der Einzelermittlungen für Kreatin, Kreatinin und Harnsäure, für deren Komplex-N, sie daher mittelbare Gegenüberschläge vielleicht zu bieten vermag.

In der vorstehenden (V.) Mitteilung zur Frage der Normalien des Gebietes vom gesamten Nichteiweißstickstoff wird an Hand breiter Sammelarbeit die Fraktion des »Nichtharnstoffs« unter den Begriffen des »Aminosäure-N« (Bang), der »berechneten« Größe (Feigl und Luce) und der tatsächlichen, unmittelbaren Befunde (nach van Slyke) summarisch erörtert, wobei sowohl auf die Methodologie und vergleichende Kritik sonstiger Angaben wie auf Detailanalysen aus Gründen der Übersichtlichkeit dieses Teilabschnittes der einschlägigen Aufgaben zunächst verzichtet wird. Diese werden in der nächsten (VI.) Mitteilung wiederzugeben sein. Zugleich werden reichliche Ergebnisse über den direkt bestimmbaren Aminosäure-N des Blutes — nach älteren Versuchen — aufgeführt.

Literatur.

Die in Betracht kommenden Arbeiten von E. Abderhalden, J. Bang, J. Feigl, O. Folin, A. O. Gettler, V. C. Myers, H. Much (samt den jeweiligen Mitarbeitern), A. C. Woods, sowie weitere Angaben, finden sich in den voraufgehenden Mitteilungen (I—IV) des Verfassers. Dieses Archivs 1918. Speziell für die vorliegenden Fragen seien genannt: 1. J. C. Bock, a. a. O. — 2. Derselbe, Aminosäure-N im Blut usw. Journ. Biol. Chem. 1917, Bd. XXIX, S. 191—198. — 3. Joh. Feigl, Zum gegenwärtigen Stande der chemischen Blutuntersuchung, Vortrag. a. a. O. 1916. — 4. Derselbe, Zur Rest-N-Frage, Vortrag. a. a. O. 1917. — 5. Joh. Feigl und H. Luce, Über akute gelbe Leberatrophie, I. a. a. O. 1917 (Orthheft). Dieselben, Über akute gelbe Leberatrophie, IV. a. a. O. 1918. — 6. A. O. Gettler und W. Baker, Normalanalysen usw. Journ. Biol. Chem. 1916, Bd. XXV, S. 211. — 7. Dieselben, Faktoren der Kreatininanalyse usw. Ebenda 1917, Bd. XXIX, S. 47. — 8. D. D. van Slyke, Gasometrie, ältere Form. 1910. Derselbe, Neuere Form usw. a. a. O. — 9. A. H. Rosenberg, Bestimmung von freiem Amino-N im Blut usw. Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 62, S. 156.

XIII.

Aus dem chemischen Laboratorium des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.

Neue Beiträge zur Kenntnis des Reststickstoffs der Blutflüssigkeit, der Kritik einschlägiger Methoden, der Beurteilung und Anwendung in Klinik und Pathologie.

VI. Mitteilung.

Das Blutbild des Nichteiweißstickstoffs unter physiologischen Verhältnissen, belegt durch Auswahl vollständiger Analysen für den großen Durchschnitt, für mittlere Abweichungen und extreme Vorkommnisse. Nüchternblut aller Altersstufen. Zur Frage der (normalen) Ammoniakämie.

Von

Joh. Feigl.

In den vorhergehenden Mitteilungen, besonders der ersten mit ihrer kurzen Einführung in den Stand der Kenntnisse vom Nichtproteinstickstoff des Blutes, ist erörtert worden, daß die umstrittenen Fragen der »Normalien« des vielseitigen Gesamtgebietes nur durch statistische Verarbeitung und Beurteilung weitschichtigen Beobachtungsmateriales in Ansehung theoretischer und praktischer Ziele gefördert werden können. Auf dem betretenen Wege ergab sich die Möglichkeit, nicht nur über Durchschnittswerte, Grenzwerte, Variationsbreite, sondern auch über die Gliederung der Einzelbefunde im Rahmen einer staffelförmig schematisierten Skala etwas auszusagen. Gleichzeitig ließen sich Gegenüberstellungen und Vergleiche der gewählten Altersklassen anbahnen und zu ausgreifender Förderung bzw. Klärung heranziehen. Diese wurden, abgesehen von der Neigung gewisser Komplexbegriffe und ihrer Individuen (aus dem Gesamtreststickstoff), bei höheren Lebensjahren unter dem Eindruck des Alterns in relativ

und gelegentlich absolut gesteigerten Beträgen aufzutreten, vor allem auch darin erblickt, daß die Gliederung gewisse Abweichungen (in größeren Reihen) zeigen könne. Entscheidend muß jedoch die eingehend belegte Tatsache gegenüber den mehr nur begleitenden Erscheinungen absoluter und relative Anstiege genannt werden, daß die Verteilung der Einzelbefunde sich ändert, indem der sonst bevorzugte Mittelbereich beträchtlich eingeschränkt erscheint. Es sind also Variationsbreite (in geringerem Grade) und Staffelung der Befunde (als wichtigeres Symptom) Grundlagen der Beurteilung einschlägiger Fragen geworden. Die geschilderten Verhältnisse sind nun im Prinzip dieselben und, abgesehen von einzelnen Spezialitäten, durch individuelle Züge wiederzufinden beim Gesamtreststickstoff, der Harnstofffraktion (praktisch dem Harnstoff-N), dem Kreatinin, Kreatin, der Harnsäure. Anders liegt schon die Frage der Aminosäuren, die unter den Begriffen des Aminosäure-N (Bang, »summarisch«), ferner in gleicher Benennung für die modifizierte Größe (Feigl und Luce »berechnet« in rechnerischen, mittelbaren Ausdrücken, weiter durch direkte Bestimmung in selbständiger Analyse gewonnen und in der Betrachtung verwertet wurden. Wennschon die Unterfraktion (Purin, Kreatin-Kreatinin) an sich steigend im N-Bilde aufzutreten vermag, so ist doch der betreffende Einfluß auf die korrigierte Größe ein so herrschender, daß die nach bisherigen Grundlagen zu vertretende Auffassung, er spiele in den Altersklassen eine differenzierende Rolle, unumgänglich blieb. Überdies wurde — eine Anschauungsweise, mit der die rechnerische Wiedergabe des Aminosäure-N an sich verknüpft ist — die Relation zwischen der komplexen Gesamtgröße und dem Harnstoffstickstoff, ferner die schematisch das gleiche lehrende, zwischen dem Harnstoffstickstoff und Aminosäurestickstoff (als Addenden des Rest-N) den sonstigen Reihen entsprechend, aufgestellt und nach ihrem zahlenmäßigen Vorkommen in der Variationsbreite durchgeprüft.

Wenn nun auch die Gründe der formalen Statistik im Verein mit dem Bestreben gedrängter, dabei übersichtlicher Wiedergabe eines recht weitschichtigen Beobachtungsmateriales (der auch die abschnittsweise Zerlegung der bezeichneten Sonderfragen zu ziemlich selbständigen Teilen zu dienen bestimmt ist) für die Wahl des obigen Schemas sprechen, so entspräche es doch allen übrigen Verhältnissen schlecht, wollte man mit den erörterten Ergebnissen die Erschöpfung der in die Diskussion gestellten Aufgaben und ihrer Unterlagen geschehen sein lassen. Auf Schritt und Tritt, namentlich in allen Grenzfällen und extremen Kombinationen, drängte sich die Notwendigkeit der Aufführung von Detailanalysen auf. Diese vermögen nicht

nur die selteneren Erscheinungsformen des physiologischen Bereiches zu klarer Anschauung zu bringen, sondern sie vermitteln tatsächliche Beispiele für alle Typen vom chemischen Blutbilde der Gliederung des Nichteiweißstickstoffs. Dieses fußt auf methodologischen und statistischen Vorkommnissen über das Verhalten der chemischen Individuen und ihrer Zuordnung zu Gruppen, Fraktionen, Komplexen über deren Verknüpfung in Form bestimmter Beziehungen. Die Nützlichkeit einer solchen Wiedergabe von Detailanalysen ist nach den mehrfach erörterten Einzelfragen einleuchtend. Sie kann Modelle bestimmter Blutbilder der Rest-N-Fraktion liefern und die Kombinationen anschaulich zeigen. Sie kann indes nicht darüber befragt werden, in welcher Häufigkeit bestimmte Individuen, Fraktionen, Untergruppen, Beziehungen vorkommen, da ihr eine Auswahl geeigneter Fälle zugrunde liegt.

Es wäre nunmehr über diese Zusammenstellung zu sprechen. Sie soll tunlichst aus dem ganzen, in seinen Teilen behandelten Gebiete Ausschnitte in wirklichen Bildern bringen. Danach wird also einmal vollständig das Vorkommen und die Gliederung von Analysen zu belegen sein, die sich auf Blutproben beziehen, welche dem großen Durchschnitt angehören. Wir erreichen eine entsprechende Darstellung am ehesten dadurch, daß wir auf die Betrachtungsweise Bezug nehmen, die sich auf die Formulierung eines »Mittelbereiches« der Einzelwerte gründet. Dieser, früher in einen engeren und einen weiteren gespalten, wird hier als Ganzes gewählt, wobei wir indes ohne leichte Schematisierung nicht auskommen. Wir benennen hier einen solchen, der für den Gesamtreststickstoff (Rest-N) Beträge von 20,0—30,0 mg (für 100 ccm Blut), für Harnstoff (Fraktion, $Ur^{+}N$) 10,0, 16,0 mg (desgleichen) umfaßt, und der gleichzeitig den Relationen ($Ur^{+}N$ in Prozenten vom Gesamt-Rest-N 40,0—60,0 mg bzw. Amino-N Bang zu $Ur^{+}N$ als Fraktion 1,4 : 1—1 : 1,5 Schema nach Bang) der eigentlichen durchschnittlichen Norm gerecht wird. Als Determinante tritt also der Rest-N, in ferneren Linien die Seitenangabe auf. Soweit nun möglich, wird hierbei auch berücksichtigt, Kreatinin und Kreatin, sowie Harnsäure im breiten, mittleren Vorkommen darzubieten. Ferner handelt es sich um die Erfassung und Beurteilung des summierten Stickstoffes dieser Unterfraktion, mit dessen Hilfe die Auflösung des Aminosäure-N von Bang, des »Nichtharnstoffs«, zum berechneten Aminosäure-N von Feigl und Luce erstrebt wird. Natürlich macht sich dann in diesen Nebenerscheinungen die Interferenz der übrigen Individuen neben dem Rest-N und $Ur^{+}N$ bemerkbar. Der Ausgleich wird durch die Tatsache geschaffen, daß

seltener Kreatinin, Kreatin, Harnsäure in absoluten Höhen gleichzeitig auftreten, daß vielmehr ein häufiges Aufheben statthat.

In dieser Aufstellung des allgemeinen Durchschnitts (Gruppe A) nach den Mittelbereichen der Fraktionen und Gruppen ist nun der Hauptanteil aller normalen Rest-N-Bilder (Nüchternblut ausgeruhter, gut ernährter usw. Männer) gegegeben. Sie dürfte gut 66% derselben umfassen, wennschon einzelne, sehr wenige und geringgradige Abweichungen eingesprengt sein können.

Diesem wird an die Seite gestellt eine Auswahl von tatsächlichen, ebenso durchgeführten Befunden, welche darauf abzielen, die häufigeren, mittleren Abweichungen nach unten und oben bildgemäß darzustellen. Diese Wiedergabe unterwirft sich mangels breiterer Ausdehnung dem Zwange, verschiedene Charakteristika in ihren Rahmen aufzunehmen. Sie umfaßt einmal die Rest-N, Ur+N-Befunde mäßig niedriger wie mäßig erhöhter Art. Unterhalb 20,0—18,0 mg (s. unten) und oberhalb 30,0—35,0 mg 100 ccm Blut wird der Rest-N, sowie entsprechend 6,0—8,0 bzw. 16,0—20,0 mg für 100 ccm Blut der Ur+N (Fraktion) mit aufgenommen. Gleichzeitig erscheint sowohl Harnsäure, wie auch Kreatinin und Kreatin in Beträgen, die dieser Stufe angehören und praktisch belangliche Vorkommnisse an diesen Stoffen darstellen. Mit ihnen sinkt und steigt auch der summierte N über den breiten Durchschnitt hinaus und gewinnt entsprechenden Einfluß auf den summarischen Aminosäure-N (Bang), dabei den berechneten (Feigl und Luce) weitermodifizierend, so daß in ihm schon abwegige Zahlenwerte auftreten können (s. unten). Außerdem findet hier eine Ausdehnung in den Relationen zwischen Rest-N und Ur+N (nach Prozenten) und zwischen Ur+N und Amino-N (Bang) statt, die den Rahmen von 33—75% einerseits (Ur+N) und die Breite 2 : 1 bis 1 : 3 (Amino-N zu Ur+N) andererseits erfüllen. War nun die Möglichkeit zu Strukturschwankungen in den allgemeinen, durchschnittlichen Rest-N-Bildern ziemlich eng, so wächst sie hier an und spricht sich in der ja indirekt mitbestimmten Aminosäure-N-Fraktion beträchtlicher aus. Mit Vorzug werden diesbezügliche Gestaltungen für mittlere Gesamt-Rest-N-Zahlen von 20,0—30,0 mg (für 100 ccm Blut) hier gezeigt. Diese Gruppe B ist also vielseitiger.

In den Analysenergebnissen, die zur Gruppe B zusammengezogen sind, finden sich Rest-N-Bilder, soweit sie zwar außerhalb des großen Durchschnittes aller normalen Vorkommnisse stehen, aber die praktisch belanglichen und nach ihrer Häufigkeit (nach oben und nach unten gemein-

sam rund 24% der tatsächlich zur Beobachtung kommenden Verhältnisse) wichtigen Abweichungen wiederzugeben bestimmt sind. Die Art der Begrenzung schließt einzelne Extreme (s. unten) nicht völlig aus.

An dritter Stelle werden zur Gruppe C zusammengezogen die wirklichen Extreme des gesamten, normal-physiologischen Vorkommens im nüchternen Blute. Hier finden also Aufnahme sowohl extrem niedere wie desgleichen hohe Gesamt-Rest-N-Zahlen, ferner Ur+N usw. Kreatinin, Kreatin, Harnsäure, berechneter, gefundener Amino-N-Zahlen, endlich Verlagerungen der Relationen in die äußersten Möglichkeiten. Auf Einzelangaben soll hier verzichtet werden, da sie früher an entsprechenden Stellen und nachher in den Tabellen gemacht werden. Diese Zusammenfassung heterogoner Verhältnisse ist naturgemäß vielgestaltig.

In der Zusammenstellung abwegiger, normal-physiologischer Rest-N-Bilder der Gruppe C sind alle Extreme der praktisch seltenen Kombinationen nach einzelnen Analysenreihen veranschaulicht. Hier soll im wesentlichen die Berechtigung solcher Verhältnisse als vereinzelter Teilerscheinungen der Norm dargetan werden, um von dieser aus den denkbaren Ursachen physiologischer, pathologisch-physiologischer, pathologischer Natur auf experimentellen Wegen nachzugehen. Die sachgemäße Beurteilung solcher Erscheinungen ist wichtig für die Frage der Variationsbreite, soweit sie überhaupt gezogen werden kann, für die Anschauung über Grenzzahlen und Schwellen außernormaler Befunde, wie sie diagnostischen Erwägungen angehören, für die Stellungnahme zu den Problemen der Diskontinuität, der Zufallstreffer aus der Reihenbeobachtung. Eine praktische Bedeutung kommt den abwegigen Befunden und Analysenbildern darum zu, weil sie den früher (und noch heute) so beliebten Spekulationen über Grenzzahlenschemen eine kritische Revision nahelegen kann.

Die Verhältnisse der Lebensalter sind einstweilen nicht gesondert in Bildern beschrieben, vielmehr wurden die mittleren Jahre zur Erörterung bevorzugt. Lediglich die tatsächlichen Extreme des Greisenalters sind weiter berücksichtig in der Gruppe D.

Auswahl und Beurteilung der in die Statistik aufgenommenen Beobachtungen bzw. der zu diesen benutzten Fälle und Personen sind früher erörtert worden. Die Methodik ist, soweit nötig, gestreift worden und bildet einen späteren, selbständigen Abschnitt der Besprechung, desgleichen die praktischen Schlußfolgerungen. Auf die Gegenwertung der Fehlerquellen und das Ineinandergreifen von metho-

discher Arbeit in selbständigen Analysen sowie bei indirekter Ermittlung durch Verrechnung sei hingewiesen. Nicht anders sind die Analysen von Folin, Myers, Woods und vielen anderen, darunter von Feigl, zustande gekommen.

Tabellen und Befunde.

Die oben besprochene Auswahl von Analysenergebnissen und deren Wiedergabe findet sich in den Tabellen 1, 2, 3a und 3b. Diese enthalten in Übereinstimmung mit den Forderungen, die an die Beschreibung der zahlenmäßigen Befunde geknüpft werden müssen, formale Angaben über die Lebensjahre der betreffenden Fälle und ihre Zugehörigkeit zu den Altersklassen der früheren (spezialistischen) Mitteilungen I—V, den Rest-N, Ur+N (Fraktion), den summarischen Aminosäure-N (Bang), denselben in berechneter Form (Feigl und Luce), in direkt bestimmten Werten (van Slyke-Rosenberg), Kreatinin und Kreatin (Folin), Harnsäure (Folin-Steinitz-Benedict) sowie den summierten N dieser Körper, endlich noch den Ammoniak-N (Folin-Denis) nach absoluten Beträgen (mg für 100 ccm Blut). Sie führen ferner die Beziehungen auf: Harnstoff-N in Prozenten des Gesamt-Rest-N, dazu Aminosäure zum Harnstoff-N (im Sinne von Bang), endlich den N der Kreatinin-Harnsäurefraktion in Prozenten von Gesamt-Rest-N, vom summarischen Aminosäure-N (Bang), vom berechneten Aminosäure-N (Feigl und Luce), welch' letztere Formulierung auch angesichts der Abweichungen zwischen berechnetem und gefundenem Aminosäure-N dazu ausreicht, diese nach der Fraktion der heterologen Insassen der summarischen Fraktion zu beurteilen.

Die Darstellung enthält ferner — zwar statistisch nach der Frage der Häufigkeit des Vorkommens einzelner Befunde und ihrer Verknüpfung nicht brauchbare — reichliche Angaben über die genannten Individuen und Gruppen des Rest-N-Gebietes, wenn man nur beschreibende Anhaltspunkte über diese immerhin wenig belegten Gebiete aufstellt. Vor allem will sie die Rolle von Kreatinin, Kreatin, Harnsäure, stützen. Wir dürfen an dieser Stelle nicht vergessen, wennschon früher Gleiches betont und abgewogen wurde, daß durchgehende Übereinstimmung der Befunde aller Untersucher nicht besteht. Dies ist am fühlbarsten beim Kreatinin, über das Folin, Myers u. a., sowie Feigl (in großen Reihen), weiterhin, abgesehen von kleineren (offenbar technischen) Fehlern, Rosenberg — also das große Übgewicht der Untersucher — übereinstimmen, während Gettler (mit Oppenheimer) an seinen (mit Baker) früher gefundenen »beträchtlich« niedrigeren Werten festzuhalten bestrebt ist. Indes sind

die Normalanälysen von Gettler, übrigens eine schöne und dankenswerte Arbeit, nicht frei von weiteren Besonderheiten, zumeist der Größe von Befunden im Rest-N-Gebiete (relativ merklich höherer Rest-N und Ur+N), so daß an diese, wie Verfasser schon 1916 schrieb, weitere (methodenkritische) Nachprüfungen geknüpft werden müssen. Auch über die Höhe der Harnsäure- und Kreatinwerte — zwar bei beiden im kleineren Ausmaße — besteht noch keine durchgehende Einigkeit. Wichtig scheint dem Verfasser die schon früher angedeutete Einsicht, daß die Konstanten auch unseres Gebietes im Verlaufe der (späteren) Kriegsjahre sich langsam, aber merkbar geändert haben. Die vorliegenden werden auf normale Verhältnisse bezogen, die modifizierten, bei denen der sogenannte »niedere« Rest-N (Verfasser), der niedrige Ur+N, desgleichen Kreatin und Harnsäure Rollen spielen, werden späterhin den Gegenstand eigener Beschreibung bilden müssen.

Tabelle 1 entspricht der Gruppe A unseres Berichtes über vollständige Einzelanalysen und enthält den großen Durchschnitt nach den betreffenden Mittelbereichen. Äußere Anordnung nach steigendem Gesamt-Rest-N, innerhalb dieser Größe nach steigendem Ur+N-Anteile.

Tabelle 2 gibt die Unterlagen der Gruppe B wieder und veranschaulicht also in vollständigen Analysenbildern die praktisch belanglichen Abweichungen gegen den großen Durchschnitt des mittleren Vorkommens. Anordnung wie in Tabelle 1.

Tabelle 3 beschäftigt sich mit der Wiedergabe der nur vereinzelt praktisch vorkommenden Extreme aller einschlägigen Komponenten und Gruppen. Ihre vollständigen Einzelanalysen zeigen also, wohin noch innerhalb des allgemeinsten Umkreises der Norm abwegige Befunde unter Verzerrung des eigentlichen, mittleren Rest-N-Bildes tendieren können. Das praktische Vorkommen solcher Kombinationen ist, wie mehrfach erörtert, gering; die ihnen innewohnende Bedeutung bei Ansehung der Frage eigenartiger Ergebnisse und deren Beurteilung jedoch vermutlich groß. Sie entspricht also der Gruppe C der Beschreibung. Diese Gruppe gliedert sich wiederum in die folgenden Unterabteilungen: I umgreift Extreme des Gesamtreststickstoffes ohne Rücksicht auf dessen inhaltliche Struktur. Es werden niedere (α) wie hohe und höchste (β) Zahlen der Norm nach den vollständigen Analysenbildern wiedergegeben. II betritt das Gebiet extrem abwegiger Strukturen und beginnt mit relativ hohen, ausnahmsweise gearteten Beträgen für die Ur+N-Fraktion ohne Rücksicht auf die Größe des Gesamtreststickstoffs und seiner sonstigen Glieder. Die Unterabteilungen I und II bilden die Tabelle 3a. Die Unterabteilung III

Tabelle 1. Der Reststickstoff im nüchternen Vollblute des Menschen Darstellung in vollständigen Analysenbildern. Gruppe A: Wiedergabe der Variationen Vollblut, bzw. mg Substanz, desgleichen Beziehungen

Nr.	Alter: Altersklassen (frühere Tabellen)	Alter: Jahre	Gesamt-Rest-N	(Fraktion) Ur+N	Aminosäure-N: summarisch Bang	Aminosäure-N: berechnet Feigl und Luce	Aminosäure-N: bestimmt van Slyke-Rosenberg	Summe des N(+) in Kreatin, Kreatinin, Harnsäure
1	Sämtliche Zahlen aus den mittleren Altersklassen 6, 7 8	Lebensalter von 25—42 Jahren	20,0	8,0	12,0	8,0	8,0	4,0
2			20,0	9,0	11,0	7,3	7,0	3,7
3			20,0	10,0	10,0	7,0	6,5	3,0
4			20,0	11,0	9,0	6,0	6,3	3,0
5			20,0	12,0	8,0	5,0	5,2	3,0
6			21,0	9,0	12,0	9,3	9,0	2,7
7			21,0	9,0	12,0	8,3	8,0	3,7
8			21,0	10,0	11,0	8,0	8,2	3,0
9			21,0	12,0	9,0	5,5	5,0	3,5
10			22,0	13,0	9,0	5,5	6,0	3,5
11			23,0	9,0	14,0	11,0	11,5	3,0
12			23,0	10,0	13,0	9,3	9,0	3,7
13			23,0	13,0	10,0	6,3	6,0	3,7
14			24,0	10,0	14,0	11,5	12,0	3,5
15			24,0	12,0	12,0	8,8	8,5	3,2
16			24,0	14,0	10,0	6,8	6,5	3,2
17			25,0	10,0	15,0	11,0	11,2	4,0
18			25,0	13,0	12,0	8,0	7,5	4,0
19			25,0	15,0	10,0	6,3	6,0	3,7
20			26,0	11,0	15,0	12,0	10,1	3,0
21			26,0	13,0	13,0	9,3	9,0	3,7
22			26,0	15,0	11,0	8,5	8,2	2,5
23			27,0	11,0	16,0	12,8	11,5	3,2
24			27,0	12,0	15,0	11,0	11,2	4,0
25			27,0	16,0	11,0	8,3	8,0	2,7
26			28,0	13,0	15,0	12,0	12,0	3,0
27			28,0	14,0	14,0	11,2	11,0	2,8
28			28,0	16,0	12,0	8,8	9,0	3,2
29			29,0	13,0	16,0	11,5	12,0	4,5
30			29,0	15,0	14,0	12,3	12,0	3,7
31			29,0	17,0	12,0	9,3	9,1	2,7
32			30,0	12,0	18,0	14,0	12,5	4,0
33			30,0	13,0	17,0	13,0	12,2	4,0
34			30,0	15,0	15,0	11,3	11,0	3,7
35			30,0	18,0	12,0	8,8	8,0	3,2

Bemerkungen: N(+) = Stickstoff (Summe) aus Kreatinin,

unter physiologischen Verhältnissen, seine Struktur und Komponenten. im großen Durchschnitte der Mittelbereiche. Normalbilder. mg N für 100 ccm nach Prozenten. Angaben über Altersstufen.

Beziehungen					Kreatin-Purinfraktion (Moleküle)			NH_3 berechnet als N
Ur+N in Prozenten des Gesamt-Rest-N	Amino-säure-N zu Ur+N Bang	N(+) in Prozenten vom Gesamt-Rest-N	N(+) in Prozenten vom Aminosäure-N summarisch Bang	N(+) in Prozenten vom Aminosäure-N berechnet Feigl und Luce	Kreatinin	Kreatin	Harnsäure	
50	1,5:1	25	33	50	1,5	6,5	3,3	0,15
40	1,2:1	19	34	50	1,7	7,5	1,8	0,14
45	1:1	12	30	47	1,2	5,6	2,0	0,16
55	1:1,2	12	33	50	1,2	6,0	2,0	—
60	1:1,5	12	38	50	1,0	5,7	1,9	0,12
43	1,3:1	13	23	29	1,0	5,0	1,8	—
43	1,3:1	18	31	45	1,5	7,0	2,3	—
48	1,1:1	14	27	37	1,8	5,2	1,7	0,15
57	1:1,3	17	40	60	1,2	6,0	3,3	0,14
60	1:1,4	16	40	60	1,3	6,6	2,0	—
40	1,5:1	13	21	27	1,2	5,8	1,6	0,13
44	1,3:1	16	30	40	1,8	7,0	2,1	0,12
57	1:1,3	16	37	60	1,5	6,6	2,3	—
42	1,4:1	15	25	30	1,5	5,6	3,1	—
50	1:1	13	24	36	1,3	6,0	1,9	0,12
60	1:1,4	13	32	50	1,6	5,5	2,4	—
40	1,5:1	16	27	36	1,8	7,6	2,0	—
52	1,1:1	16	33	50	1,6	7,0	3,2	0,12
60	1:1,5	15	37	59	1,0	6,6	3,3	—
43	1,4:1	12	20	25	1,6	5,0	2,5	—
50	1:1	14	30	40	1,8	6,0	3,0	0,15
57	1:1,4	10	23	30	1,0	5,0	1,6	—
40	1,5:1	12	20	25	1,2	5,8	2,3	—
44	1,2:1	15	27	36	1,3	7,7	2,6	0,12
60	1:1,5	10	25	30	1,0	5,1	1,7	—
46	1,2:1	11	20	20	1,3	6,0	2,1	—
50	1:1	10	20	20	1,2	5,2	1,8	0,14
60	1:1,3	12	27	37	1,6	6,0	2,0	0,13
45	1,2:1	15	28	40	1,8	7,8	3,2	—
52	1:1,1	13	26	30	1,3	7,6	2,3	0,11
59	1:1,4	9,3	23	30	1,0	5,0	2,0	0,15
40	1,5:1	13	22	30	1,5	7,5	3,0	—
43	1,4:1	13	23	33	1,7	6,6	3,3	0,12
50	1:1	12	25	33	1,4	7,1	2,2	—
60	1:1,5	11	24	37	1,4	6,0	2,1	0,12

Kreatin und Harnsäure. Prozente usw. stark abgerundet.

Tabelle 2. Der Reststickstoff im nüchternen Vollblute des Menschen Darstellung in vollständigen Analysenbildern. Gruppe B: Wiedergabe der Variationen mg N für 100 ccm Vollblut bzw. mg Substanz, desgleichen

Nr.	Alter: Altersklassen (frühere Tabellen)	Alter: Jahre	Gesamt-Rest-N	(Fraktion) Ur+N	Aminosäure-N: summarisch Bang	Aminosäure-N: berechnet Feigl und Luce	Aminosäure-N: bestimmt van Slyke-Rosenberg	Summe des N(+) in Kreatin, Kreatinin, Harnsäure
1	Sämtliche Zahlen aus den mittleren Altersklassen 6, 7, 8, 9	Lebensalter von 20—53 Jahren	18,0	6,0	12,0	8,0	8,0	4,0
2			18,0	9,0	9,0	6,3	6,0	2,7
3			18,0	11,0	7,0	4,0	5,0	3,0
4			19,0	7,0	12,0	7,5	8,0	4,5
5			19,0	9,0	10,0	5,5	5,6	4,5
6			19,0	10,0	9,0	6,5	6,2	2,5
7			19,0	12,0	7,0	3,0	4,0	4,0
8			20,0	7,0	13,0	9,3	9,2	3,7
9			21,0	13,0	8,0	5,0	5,1	3,0
10			21,0	7,0	14,0	11,5	11,2	2,5
11			22,0	8,0	14,0	9,5	10,2	4,5
12			23,0	14,0	9,0	5,8	6,0	3,2
13			24,0	17,0	7,0	3,5	3,7	3,5
14			25,0	9,0	16,0	13,3	12,2	2,7
15			25,0	18,0	7,0	4,3	4,5	2,7
16			26,0	10,0	16,0	12,0	12,0	4,0
17			27,0	9,0	19,0	14,0	13,0	5,0
18			28,0	20,0	8,0	5,0	7,0	3,0
19			30,0	10,0	20,0	16,3	16,5	3,7
20			31,0	20,0	11,0	6,4	6,5	3,7
21			31,0	13,0	18,0	15,2	15,0	2,8
22			32,0	12,0	20,0	16,8	15,0	3,2
23			32,0	20,0	12,0	8,0	8,0	4,0
24			33,0	11,0	22,0	18,3	16,0	3,7
25			33,0	13,0	18,0	13,5	13,2	4,5
26			33,0	21,0	12,0	9,0	8,0	3,0
27			34,0	12,0	22,0	18,3	16,0	3,7
28			34,0	15,0	19,0	15,0	14,5	4,0
29			35,0	15,0	20,0	15,3	13,5	4,7
30			35,0	18,0	17,0	12,8	12,4	4,2

Bemerkungen: N(+) = Stickstoff (Summe) aus Kreatinin, Kreatin, Harnsäure. N(+) mehr als doppelt so hoch

unter physiologischen Verhältnissen, seine Struktur und Komponenten. innerhalb der praktisch-belanglichen mittleren Abweichungen vom großen Durchschnitt. Beziehungen nach Prozenten. Angaben über Altersstufen.

Beziehungen					Kreatin-Purinfraktion (Moleküle)			NH_3 berechnet als N
Ur+N in Prozenten des Gesamt-Rest-N	Amino-säure-N zu Ur+N Bang	N(+) in Prozenten vom Gesamt-Rest-N	N(+) in Prozenten vom Aminosäure-N summarisch Bang	N(+) in Prozenten vom Aminosäure-N berechnet Feigl und Luce	Kreatinin	Kreatin	Harnsäure	
33	2:1	22	33	50	2,0	8,0	2,0	0,11
50	1:1	15	30	43	1,0	5,6	1,2	0,11
61	1:1,6	17	43	75	1,2	6,0	1,4	—
37	1,7:1	24	38	60	2,0	7,8	3,1	0,12
48	1:1	24	45	82	1,8	7,8	3,2	—
52	1:1	13	28	38	1,0	5,1	1,5	0,13
63	1:1,7	21	57	+	1,8	7,6	2,0	0,15
35	1,8:1	18,5	29	40	1,6	7,0	2,6	—
62	1:1,6	14	38	60	1,4	7,2	2,3	—
33	2:1	12	18	22	1,0	5,1	1,5	—
36	1,8:1	20	32	47	2,0	8,0	3,3	0,12
61	1,6:1	14	36	55	1,8	6,0	1,5	—
68	1:2,4	14	50	++	1,2	6,2	3,1	—
36	1,8:1	11	17	50	1,1	5,6	1,6	—
72	1:2,6	11	38	60	1,0	5,6	1,2	0,10
40	1,6:1	15	25	33	2,0	7,8	3,1	—
33	2:1	14	26	36	2,0	8,2	4,0	—
71	1:2,5	11	25	60	1,2	6,0	1,4	0,12
33	2:1	12	19	23	1,6	7,2	2,4	—
65	1:2	12	34	58	1,4	6,1	3,2	0,17
42	1,4:1	9	16	19	1,2	5,2	1,8	—
38	1,7:1	10	16	47	1,4	6,0	2,1	—
62	1:1,7	12	33	50	1,5	7,5	3,0	0,12
33	2:1	11	17	21	1,8	6,0	3,1	0,18
39	1:1,4	14	25	33	1,8	7,8	3,3	—
63	1:1,6	9	25	33	1,2	5,8	1,7	0,16
36	1,8:1	11	17	20	2,0	6,0	3,0	—
44	1,2:1	12	21	27	1,8	7,6	2,1	0,12
43	1,3:1	14	24	31	1,5	9,0	3,6	—
51	1:1	12	25	33	1,8	8,1	2,2	0,12

Prozente und Relationen stark abgerundet. + und ++ = Bei den Nr. 7 und 13 ist als der berechnete Aminosäure-N.

Tabelle 3a. Der Reststickstoff im nüchternen Vollblute des Menschen
Darstellung in vollständigen Analysenbildern. Gruppe C: Seltene Extreme an hohem
mit relativ höchstem Harnstoffgehalt (Unterabteilung II). Äußerste Abweichungen vom
Beziehungen nach Prozenten.

Nr.	Alter: Altersklassen (frühere Tabellen)	Alter: Jahre	Gesamt-Rest-N	(Fraktion) Ur+N	Aminosäure-N: summarisch Bang	Aminosäure-N: berechnet Feigl und Luce	Aminosäure-N: bestimmt van Slyke-Rosenberg	Summe des N(+) in Kreatin, Kreatinin, Harnsäure
1	Aus den meisten Altersklassen	Lebensalter von 15—58 Jahren	14,0	4,0	10,0	7,3	7,0	2,7
2			14,0	6,0	8,0	6,0	6,0	2,0
3			15,0	5,0	10,0	6,8	6,5	3,2
4			15,0	6,0	9,0	6,0	6,2	3,0
5			15,0	9,0	6,0	3,3	3,8	2,7
6			16,0	6,0	10,0	7,5	7,2	2,5
7			16,0	8,0	8,0	4,5	5,0	3,5
8			16,0	7,0	9,0	5,5	5,2	3,5
9			17,0	5,0	12,0	8,4	8,6	3,6
10			17,0	10,0	7,0	4,0	4,2	3,0
11	Vorwiegend aus den hohen Altersklassen	Lebensalter von 40—72 Jahren	36,0	12,0	24,0	20,0	18,0	4,0
12			36,0	18,0	18,0	13,7	13,0	4,3
13			37,0	20,0	17,0	13,3	14,0	3,7
14			37,0	16,0	21,0	17,0	16,3	4,0
15			38,0	20,0	18,0	14,3	14,0	3,7
16			39,0	16,0	22,0	17,3	15,2	4,7
17			40,0	22,0	18,0	12,9	13,2	5,1
18			41,0	20,0	21,0	17,0	15,2	4,0
19			42,0	22,0	20,0	13,7	14,0	6,3
20			44,0	20,0	24,0	17,8	16,0	6,2
1	Aus allen Altersklassen	Lebensalter von 5—72 Jahren	20,0	15,0	5,0	3,0	3,2	2,0
2a			24,0	17,0	7,0	3,5	3,2	3,5
3			25,0	18,0	7,0	4,3	4,8	2,7
4a			25,0	19,0	5,0	2,5	2,4	2,5
5			25,0	20,0	5,0	3,0	3,2	2,0
6			25,0	21,0	4,0	2,5	2,2	1,5
7			26,0	22,0	4,0	2,5	2,5	1,5
8			27,0	22,0	5,0	2,8	2,9	2,2
9			28,0	20,0	8,0	5,0	5,0	3,0
10			28,0	21,0	7,0	4,5	5,2	2,5
11			28,0	22,0	6,0	3,5	3,3	2,5
12			29,0	24,0	5,0	3,2	3,0	1,8
13			30,0	24,0	6,0	3,8	4,0	2,2
14			30,0	25,0	5,0	3,5	3,5	1,5

Bemerkungen: Bei den Nr. 2a (+) und 4a (++) sinkt der berechnete Aminosäure-N
Kreatinin, Kreatin, Harnsäure. Prozent-

unter physiologischen Verhältnissen, seine Struktur und Komponenten. und niedrigem Rest-N (Unterabteilungen Iα und Iβ). Vorkommen extremer Struktur großen Durchschnitt. mg N für 100 ccm Vollblut, bzw. mg Substanz, desgleichen Angaben über Altersstufen.

Beziehungen: Ur+N in Prozenten des Gesamt-Rest-N	Beziehungen: Amino-säure-N zu Ur+N Bang	Beziehungen: N(+) in Prozenten vom Gesamt-Rest-N	Beziehungen: N(+) in Prozenten vom Aminosäure-N summarisch Bang	Beziehungen: N(+) in Prozenten vom Aminosäure-N berechnet Feigl und Luce	Kreatin-Purinfraktion (Moleküle): Kreatinin	Kreatin-Purinfraktion (Moleküle): Kreatin	Kreatin-Purinfraktion (Moleküle): Harnsäure	NH3 berechnet als N	Gruppe (Unterabteilung)
28	2,5:1	19	27	37	0,6	6,0	1,2	0,15	Iα Extrem niedrige Befunde für den Gesamt-Rest-N. Struktur beliebig.
43	1,3:1	14	25	33	1,0	4,4	0,8	—	
33	2:1	21	32	49	1,8	4,8	2,7	—	
40	1,5:1	20	33	50	1,1	6,1	2,1	0,12	
60	1:1,5	18	45	32	0,8	5,8	2,1	—	
38	1,7:1	16	25	33	0,7	5,0	1,4	—	
50	1:1	21	44	77	0,7	7,2	3,1	0,14	
44	1,3:1	21	50	66	1,2	6,3	2,2	—	
30	2,4:1	21	30	43	0,9	8,2	1,7	—	
60	1:1,4	18	45	75	0,8	4,8	2,2	—	
33	2:1	11	17	20	1,2	6,5	4,0	0,17	Iβ Extrem hohe Befunde für den Gesamt-Rest-N. Struktur beliebig.
50	1:1	12	24	31	1,8	6,7	4,2	0,12	
54	1:1,2	10	22	28	1,7	5,7	1,5	0,10	
43	1,3:1	11	19	23	1,6	7,2	2,9	0,13	
52	1:1,1	10	21	26	1,7	7,5	1,5	—	
41	1,4:1	12	22	27	2,2	9,2	4,2	0,19	
55	1:1,2	13	28	40	2,0	10,2	2,7	0,19	
50	1:1	10	19	24	2,0	6,6	4,4	0,18	
52	1:1,1	15	32	47	2,4	12,2	4,2	0,15	
42	1,2:1	14	31	35	2,5	11,9	3,8	0,16	
75	1:3	10	40	67	0,5	4,2	0,9	—	II Gesamt-Rest-N-Befunde der ganzen Breite mit extrem hohen Ur+N-Werten, d. h. gleichzeitig niedrigen Amino-N-Werten. N(+) beliebig.
68	1:2,4	14	50	+	1,2	6,2	3,1	—	
72	1:2,6	11	39	63	1,0	5,6	1,2	0,14	
76	1:3,2	10	50	++	0,7	4,8	2,0	—	
80	1:4	8	40	67	0,6	4,5	1,2	0,12	
84	1:5,2	6	38	60	0,5	3,0	1,0	0,12	
85	1:5,5	6	38	60	0,4	3,0	0,9	—	
82	1:4,4	8	44	80	0,6	3,8	2,2	0,11	
71	1:2,5	11	38	60	1,2	6,0	1,4	0,13	
75	1:3	9	36	55	1,0	4,3	1,4	—	
80	1:4	9	42	71	1,0	5,1	1,1	0,12	
83	1:5	6	36	57	0,5	4,0	0,8	—	
80	1:4	7	37	58	0,8	5,0	0,7	—	
83	1:5	5	30	43	0,4	3,2	0,7	0,15	

(Feigl und Luce) auf die Höhe des N(+) ab. N(+) = Stickstoff (Summe) aus zahlen und Beziehungen stark abgerundet.

Tabelle 3b. Der Reststickstoff im nüchternen Vollblute des Menschen Darstellung in vollständigen Analysenbildern. Gruppe C: Vorkommen extremer scheinungen an Kreatinin, Kreatin, Harnsäure, einzeln und in Kombination. Äußerste desgleichen Beziehungen in Prozenten.

Nr.	Alter		Gesamt-Rest-N	(Fraktion) Ur+N	Aminosäure-N			Summe des N(+) in Kreatin, Kreatinin, Harnsäure
	Altersklassen (frühere Tabellen)	Jahre			summarisch Bang	berechnet Feigl und Luce	bestimmt van Slyke-Rosenberg	
1	Alle Altersklassen	25	14,0	4,0	10,0	7,3	7,0	2,7
2		12	15,0	5,0	10,0	6,8	6,5	3,2
3		10	18,0	5,0	13,0	9,0	9,2	4,0
4		33	20,0	5,0	15,0	10,5	10,0	4,5
5		68	22,0	6,0	16,0	11,5	11,2	4,5
6		40	25,0	5,0	20,0	16,0	16,2	4,0
7		10	27,0	6,0	21,0	16,5	14,2	4,5
8		52	29,0	6,0	23,0	19,8	16,4	3,2
9		78	30,0	7,0	23,0	18,0	17,5	5,0
10		6	33,0	8,0	25,0	20,0	18,0	5,0
1	Alle Altersklassen	2	19,0	6,0	13,0	10,3	10,0	2,7
2a		28	21,0	7,0	14,0	11,0	12,2	3,0
3		63	25,0	15,0	10,0	5,0	4,9	5,0
4		20	26,0	10,0	16,0	11,5	12,0	4,5
5		73	35,0	15,0	20,0	14,0	15,0	6,0
6		12	36,0	17,0	19,0	14,0	13,6	3,0
7a		3	22,0	8,0	14,0	12,3	12,0	1,7
8		58	26,0	14,0	8,0	2,0	3,0	6,0
9		81	30,0	8,0	22,0	17,5	15,0	4,5
10		30	36,0	20,0	16,0	15,8	16,0	2,2

Bemerkungen: Bei den Nr. 2a (+) und 4a (+) erreicht der N(+) den berechneten berechneten Aminosäure-N (Feigl und Luce)]. Der letztere Fall ist das von uns Kreatinin, Kreatin und Harnsäure. Prozent-

wählt das Reziprok der in II dargestellten Verhältnisse und bringt niederen Ur+N mit hohem Aminosäure-N, der vorangehend in niedersten Formen beschrieben wurde. Sie leitet indirekt — zufolge der Auflösung des »Nichtharnstoffes« — in die Betrachtung der Unterfraktion Kreatin-Kreatinin-Harnsäure über. Unterabteilung IV beschreibt diese letzteren in den extremen Erscheinungen der Norm, wobei sie gleichzeitig auf die inneren Verhältnisse des übrigen Rest-N-Gebildes verzichtet. Die Unterabteilungen III und IV bilden die Tabelle 3b.

unter physiologischen Verhältnissen, seine Struktur und Komponenten.
Strukturen mit relativ höchstem Aminosäuregehalte (Unterabteilung III). Extreme Er-
Abweichungen vom großen Durchschnitt. mg N für 100 ccm Vollblut, bzw. mg Substanz,
Angaben über Altersstufen.

Beziehungen					Kreatin-Purinfraktion (Moleküle)			NH₃ berechnet als N	Gruppe (Unterabteilung)
Ur+N in Prozenten des Gesamt-Rest-N	Aminosäure-N zu Ur+N Bang	N(+) in Prozenten vom Gesamt-Rest-N	N(+) in Prozenten vom Aminosäure-N summarisch Bang	N(+) in Prozenten vom Aminosäure-N berechnet Feigl und Luce	Kreatinin	Kreatin	Harnsäure		
28	2,5 : 1	19	27	37	0,6	6,0	1,2	0,11	III Gesamt-Rest-N-Befunde der ganzen Breite mit extrem niedrigen Ur+N-Werten, d. h. gleichzeitig hohen Amino-N-Werten. N(+) beliebig.
33	2 : 1	21	32	47	1,8	4,8	2,7	—	
26	2,6 : 1	22	31	44	1,5	7,8	2,0	0,13	
25	3 : 1	22	30	43	1,7	8,0	3,2	—	
27	2,7 : 1	20	28	40	1,4	7,5	4,0	—	
20	4 : 1	16	20	25	2,0	6,6	3,1	0,15	
22	3,5 : 1	17	21	28	1,7	8,7	2,8	—	
20	6 : 1	11	14	16	0,9	6,2	2,2	0,16	
23	3,3 : 1	17	22	36	2,0	9,0	3,6	—	
25	3,1 : 1	15	20	25	2,2	8,8	3,2	0,15	
32	2,2 : 1	14	21	26	0,3	6,2	2,0	—	IV Extreme Befunde für Kreatinin, Kreatin und Harnsäure allein wie in Kombination, ohne Rücksicht auf Höhe und Struktur des Gesamt-Rest-N.
33	2 : 1	13	21	27	2,5	5,2	1,0	—	
60	1 : 1,5	20	50	+	1,0	12,2	2,0	—	
38	1,6 : 1	19	28	40	0,9	7,2	4,6	0,14	
43	1,3 : 1	17	30	43	2,5	10,8	4,5	—	
47	1,1 : 1	8,5	16	21	0,7	4,2	0,9	0,15	
36	1,8 : 1	8	12	14	0,6	3,5	1,0	0,17	
64	1 : 1,8	23	75	++	2,4	12,0	4,3	0,12	
27	2,8 : 1	15	20	26	2,5	6,0	4,5	—	
55	1 : 1,3	6	14	15	0,7	5,0	0,9	0,16	

Aminosäure-N (Feigl und Luce) bzw. überschreitet ihn [6,0 mg N(+) gegen 2,0 mg
gesehene Extrem der einschlägigen Verhältnisse. N(+) = Stickstoff (Summe) aus
zahlen und Beziehungen stark abgerundet.

Auf die getrennte Aufführung der seltenen Extreme verschiedenster Altersstufen wird hier verzichtet, da solche teilweise aus den Tabellen (besonders 3b) hervorgehen.

Betrachten wir die Wiedergabe tatsächlicher Verhältnisse des umschriebenen Bereiches im ganzen, so sollen die ausgewählten Fälle Modelle aller vorkommenden Kombinationen der Norm repräsentieren. Einen gewissen Wert legen wir auf die Darstellung der Kreatinin-, Kreatin- und Purinfraktion nach ihren absoluten Zahlen wie ihren Beziehungen zum Gesamt-Rest-N, zum berechneten Amino-

säure-N und zum summarischen Aminosäure-N (Bang). Dabei soll die Mitbeteiligung dieser Gruppe von N-Trägern besser als bisher veranschaulicht worden. Der nivellierende Einfluß durch gegenseitiges Aufwiegen höherer und niederer Befunde macht sich in dem zusammengefaßten N(+) geltend. Dessen absolute Variationsbreite wurde früher diskutiert.

Die Tabelle 1 (Gruppe A) der durchschnittsgemäßen, weit vorherrschenden Stellungen innerhalb der Norm spricht für sich selbst. In ihr erscheint der N(+) mit abgerundeten Werten zwischen den Extremen von 4,5 und 2,5 mg für 100 ccm Blut. Zahlen unter 3,0 und über 4,0 mg sind selten. Das große Mittel liegt um 3,3 mg N. N(+) beträgt in Prozenten des Gesamt-Rest-N zumeist an 14,0. Die Extreme von 9,3 und 25% sind selten, wie auch solche über 20 und unter 12%. N(+), berechnet auf den summarischen Aminosäure-N, liegt zwischen 40 und 20%, zumeist noch unter 30%. N(+) desgleichen wiedergegeben in Prozenten des berechneten Aminosäure-N erreicht die äußersten Grenzen von 60 und 20%, wobei die absolute Inkonstanz naturgemäß größer ist als in den genannten Relationen zu den höheren Begriffen. Mit steigendem Rest-N fällt diese Prozentzahl merklich ab, jedenfalls mehr als die früheren es taten.

In Tabelle 2 (Gruppe B) der mittleren Abweichungen erscheinen niedere und hohe Rest-N-Werte der Norm. Versuchen zur Aufklärung der Ursachen hier vorgreifend, sagen wir, daß untere Extreme des Aminosäure-N bei niederem Rest-N (an ruhenden Personen) relativ selten sind, daß also zumeist der Ur+N in diesen Verhältnissen die Größe stärkerer Variationen ist. Wir kommen hierauf in den Schlußfolgerungen zurück. N(+) zeigt, entsprechend der Aufnahme abwegiger Befunde für Kreatinin usw., größere Ausschläge auf den äußeren Flügeln der Norm. Es kamen Zahlen über 4,0 mg N für 100 ccm Blut, bis zu 5,0 mg häufiger, vor. Die Prozente nach dem Gesamt-Rest-N ähneln denen der Tabelle 1 mit höheren Zahlen bei niederem Rest-N und ziemlich konstanten, um 12%, bei Rest-N über 30,0 mg. Nach dem summarischen Aminosäure-N findet sich mit stärkeren Ausschlägen inkonstanter eine Verteilung ähnlich der Tabelle 1. Nach dem berechneten Aminosäure-N findet man starke Abweichungen, so 75 und 19%, Mitte um 40—45% und seltene (zwei Fälle) Extreme, in denen der N(+) überwiegt (4,0 mg N gegen 3,0 mg, +) und (3,5 mg N gegen 3,5 mg, ++). Die Ausschläge sind also jedenfalls an sich breiter, der Durchschnitt geringer besetzt.

Tabelle 3a (Gruppe C, Iα und Iβ), niedrigste und höchste Rest-N-Werte, schließt Angaben über »niedrigen« Rest-N ein, auf die

wir zurückkommen, und bringt die oberen Grenzwerte. N (+) zeigt Extreme zwischen 6,3 und 2,0 mg N für 100 ccm Blut; die Prozentzahlen liegen bezüglich zwischen 10 und 21, ferner zwischen 19 und 50, endlich zwischen 20 und 77 mit weiten Variationen. Es kamen häufig Fälle vor, in denen der niedrige Rest-N mit niedrigem N (+), der hohe Rest-N mit hohem N (+) zusammen geht.

Tabelle 3a und 3b (Gruppe C, II und III) bringen Extreme in der Rest-N-Struktur durch niedrigen Aminosäure-N (hohen Ur^{+}N) bzw. hohen Aminosäure-N (niedrigen Ur^{+}N). Im ersten Falle sinkt N (+) auf 1,5 mg für 100 ccm Blut mit oberem Ausschlag von 3,5 mg, zumeist an 2,0 mg. Die Prozente liegen bezüglich zwischen 5 und 14, 50 und 30, 43 und 100, bzw. zeigen ein Aufwiegen, das einmal (+) 3,5 zu 3,5 mg, ein andermal (++) 2,5 zu 2,5 mg erreicht. Durchschnitte noch unter 10%, um 40%, 66%. N (+) erscheint also relativ gering gegen den Gesamt-Rest-N, relativ höher gegen die Anschauungsformen des Aminosäure-N. Im zweiten Falle liegt N (+) etwa hochnormal zwischen 2,7 und 5,0 mg (um 4,0 mg) in bezüglichen Prozenten zwischen 11 und 22 (um 17), 14 und 32 (um 26), 16 und 47 (um 30) in relativen Angaben, die im ganzen der Norm nahestehen.

Tabelle 3 (Gruppe C, IV), extreme Abweichungen für Kreatinin, Kreatin und Harnsäure, jedes für sich wie in Kombinationen, bringt die größten Ausschläge für N (+) zwischen 1,7 und 6,0 mg, Prozente bezüglich zwischen 6 und 23, 12 und 50, 14 und einem Überwiegen, das sich einmal (++) wie N (+) 6,0 mg zu berechnetem Aminosäure-N, 2,0 mg erhebt. Durchschnitte sind hier nicht zu nennen, da es sich um heterogene Verhältnisse handelt.

Das vorstehend aufgeführte, aus Norm und Extremen ausgewählte Beobachtungsmaterial über durchgehend analysierte, chemische Blutbilder des Nichteiweißstickstoffs belegt alle Vorkommnisse nach tatsächlichen Verhältnissen. Wir kommen in den praktischen Schlußfolgerungen und in den Experimentaluntersuchungen über die physiologischen Ausschläge auf diese Grundlagen zurück. Häufige methodologische Fragen bleiben einer diesbezüglichen Mitteilung vorbehalten.

Über die Ammoniakämie soll hier kurz gesprochen werden. Die vielseitigen, häufig nach Folin und Denis bestimmten Zahlen für den NH_3-N liegen zwischen 0,10 und 0,17 mg für 100 ccm Blut, ohne erkennbare Beziehungen. In unseren Fällen muß ihr Einfluß auf das Rest-N-Bild, speziell also sinngemäß auf den Ur^{+}N (Bang)

gering sein. Übrigens ist diese Frage umfassend, kritisch und methodisch, von V. Henriques und E. Christiansen[1]) bearbeitet worden. Sie besprechen die älteren und neuen Angaben (Gettler und Baker 0,4—11,0 mg) in dem Sinne, daß Bangs und Folins niedrige Zahlen (0,03 mg) unbrauchbar, solche über 1,0—2,0 mg aber sicher zu hoch seien. Wir kommen auch auf diese Frage zurück, da unsere (s. oben) älteren Zahlen also immerhin brauchbar bzw. stichhaltig bleiben.

1) V. Henriques und E. Christiansen, Über NH_3 im Blute, I. Bioch. Zeitschr. 1816, Bd. 78, S. 165—180. II. Ebenda 1917, Bd. 80, S. 297—312.

XIV.

Aus dem chemischen Laboratorium des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.

Neue Beiträge zur Kenntnis des Reststickstoffs der Blutflüssigkeit, der Kritik einschlägiger Methoden, der Beurteilung und Anwendung in Klinik und Pathologie.

VII. Mitteilung.

Zusammenfassung bisheriger Ergebnisse. Praktische Schlußfolgerungen.

Von

Joh. Feigl.

(Mit 2 Tafeln.)

In den nachfolgenden Zeilen sollen die Schlußfolgerungen zusammengefaßt werden, die sich aus der Übersicht über das in den Mitteilungen (I—VI) niedergelegte Beobachtungsmaterial ergeben. Dabei halten wir die in der Anordnung der Untersuchungen gewählte Disposition fest.

Unter den als maßgebend anerkannten Voraussetzungen ist einmal zu nennen die Auffassung über die Auswahl des Materiales, seine Natur, Gliederung, Charakteristik und Begrenzung. Wir beziehen uns an dieser Stelle auf entsprechende Beschreibungen anderen Ortes und erinnern uns daran, daß es sich nicht nur um Gesunde im weitesten Sinne handelte, sondern daß auch Geheilte in die Statistik Aufnahme fanden. Wir haben erwähnt, daß diese letzteren nach entsprechender klinischer Beobachtung, physiologisch-chemischer Untersuchung und häufig auch funktioneller Prüfung ein stichhaltiges Material bieten durften, weit mehr noch wenn einmal die zurzeit kaum genugsam bekannten »extrarenalen« Störungen gebührend bewertet worden sind. Die weit schwierigere Umschreibung des für

die hohen Altersstufen praktisch-wichtigen Begriffes der Altersschwäche haben wir gebührend hervorgehoben. Soweit wie angängig, wurde hierin vorsichtig und nach den gegebenen Hilfsmitteln der klinischen Diagnose und pathologischen Chemie ausgewählt. Es wird sich verlohnen, später noch einmal die eben genannten Verhältnisse zusammenfassend zu betrachten. Für heute genüge die an die Auswahlgesichtspunkte und ihre Beteiligung geknüpfte Meinung, daß unser Material im weitesten Sinne heutiger Möglichkeiten ein »normales« gewesen sei, dem ohne fernere Prüfung jede auch nur leise verdächtige Kombination von vornherein vorenthalten worden war. Wir brachten Nüchternwerte bei tunlichst einheitlicher Ernährungsform und Lebensweise unter Vermeidung jedes sprunghaften Überganges. Dies gilt jedoch vorherrschend vom klinischen Material, weniger von dem ambulanten mit seinen Variationen.

Die analytische Durchführung eines Programmes, wie es das beschriebene in seinen Hauptpunkten (s. unten) ist, bleibt untrennbar von mikrochemischen Methoden der äußersten Feinheit. In diesen Rahmen paßte daher für die Erledigung der Hauptfragen nur der Gedankengang von J. Bang, der in seinen Verfahren Tatsache wurde, und der von vornherein die erstrebte Möglichkeit schafft, da er die Venenpunktion umgeht. Die Unterfragen eines bestimmten Abschnittes mußten dagegen mit Untersuchungsmethoden — gleichfalls mikrochemischer Natur — bearbeitet werden, die dieses Eingriffes durch den höheren Bedarf an Blut nicht zu entraten vermochten. Ihre Anwendung war daher eine relativ nicht unerheblich beschränkte, was seine Rückwirkung auf die Zahl der Fälle und damit die Durchbrechung der lückenlosen Darstellung aller geltend machen mußte.

Um das vorliegende Material und seine Wiedergabe nicht zu weitschichtig werden zu lassen, wurde in jeder Weise von methodenkritischen Erörterungen abgesehen. Dagegen wurde, soweit vielleicht erwünscht, kurz der Charakter der betreffenden Trennungsverfahren genannt. Es wurde die für die gegenwärtige Aufgabe bei Abwägung aller mitbeteiligten Umstände (nicht nur der rein analytischen, sondern auch der praktischen) geeignete Methode zugrunde gelegt. Wo auf Tatsachen gebaut werden konnte, die von dem betreffenden Autor selbst durch kritische Versuche dargestellt und belegt worden waren, wie das z. B. für den Gesamtreststickstoff und den Harnstoffstickstoff zutrifft, erübrigte sich jede Betrachtung. J. Bang hat nicht nur die Art, Wirkungsweise, Reichweite und Handhabung seiner Enteiweißungs- und Trennungsmittel in dem Rahmen der Verfahren geschildert, sondern auch die rechnerische

Verwertung sowie die kasuistische Begründung durch eine Auswahl von Fällen belegt. Gegenteilige Stimmen auf Grund der Anwendung dieser Methoden lagen zurzeit nicht vor. Unser eigenes, recht weitschichtiges Material weicht nicht wesentlich von den Befunden J. Bangs selbst ab.

Anders lag schon die Sache im Kreise der Analysengänge, die sich auf den rückläufigen Abbau des summarischen Aminosäure-N, des »Nichtharnstoff-N« beziehen. Für Kreatinin und Kreatin herrscht die ältere Isolierungs- und Bestimmungsmethodik von O. Folin, da unsere Fälle kaum bis in die Zeit des modifizierten Verfahrens hineinreichen. Unsere Untersuchungen bringen also Zahlen, von denen man sagen durfte, daß sie auf einer Standardmethode beruhten. Die neben einem großen Übergewicht an Autorität und Tatsachenmaterial von einzelnen, teils kritisch-fachlichen, teils nebensächlich-anfechtbaren Untersuchern gebrachten, immerhin zahlenmäßig beschränkten, abwegigen Ergebnisse wurden gestreift und an Hand der Methodologie des Kreatinins (Verfasser) kurz abgewogen. Für Kreatinin und Kreatin liegt also die Sache so, daß zwar die Analyse an sich ein Standard ist, aber die bisherigen, statistischen Materialien (wennschon zum ungleichen Teile) nicht durchaus einheitlich angegeben sind. Diese Tatsache und ihre Beurteilung mußte besprochen werden, um so mehr als Untersuchungen eines späteren Abschnittes auf Vergleich und Kontuinität angewiesen sein sollten. Um ein weniges verschoben, und zwar noch weiter in bestreitbare Verhältnisse hinein, ist die Frage der Urikämie. Hier liegt Beobachtungsmaterial vor, das nach verschiedenartig modifizierten bzw. bewerteten Abartungen eines Stammprinzips gewonnen wurde. Ferner sind auch die statistischen Unterlagen kaum einheitlich; außerdem ist die Methodik — es handelt sich hier um die präziseste Form, nicht um Verflachungen — selbst Gegenstand eingehender Forschungen bis in letzte Zeit hinein geblieben. Es sind also beide Faktoren, die bestimmenden Einfluß auf unsere Erörterung haben, nicht einheitlich, sowohl die Erkenntnismittel, wie (damit) ihre Ergebnisse in den »Normalien«. Es sollte nicht vermittelt, sondern nach dem tunlichst besten Analysengange die Frage der normalen Bluthamsäure beurteilt werden, weshalb Methodik und Statistik kurz abzuwägen waren. Ein anschließender Exkurs betrifft die Frage der Bindungsarten, der Verteilung freier Purine und ihrer Unterbringung im Rahmen des Reststickstoffproblems. Die rechnerische Verknüpfung der heterologen Anteile des summarischen Nichtharnstoff-N, des Aminosäure-N (Bang) wird uns weiter unten beschäftigen. Die Werte zur normalen

Ammoniakämie stammen bei unseren Fällen nach gewissen Modifikationen der Methode von Folin und Denis. Die kritische Weiterbildung dieser Frage nach Henriques und Christiansen hat keinen Einfluß mehr auf den vorliegenden Teil unserer Sammelarbeit gehabt. Unsere Zahlen sind höher als diejenigen von Folin, wohl zumeist niedriger als diejenigen der dänischen Autoren. Die selbständige Bestimmung des eigentlichen Aminosäure-N geschah entsprechend dem Prinzip unseres Arbeitsganges auf Grund der besten derzeitigen Methode, der gasometrischen nach van Slyke. Es wurde die »Mikrogasometrie« gewählt und die Enteiweißung nach Schenk-Bingel-Rosenberg durchgeführt.

Ausgehend von den Wertausdrücken der jeweiligen, unmittelbaren Bestimmungsmethoden, gelangten wir zur rechnerischen Verknüpfung der einzelnen Glieder innerhalb des Rahmens des gesamten Nichteiweißstickstoffes. Die Auflösung geschah im (später von Feigl und Luce sowie von Gettler und Baker ergänzten) Sinne von Bang durch Verknüpfung von Harnstoff und Ammoniak zur Fraktion des Harnstoffes und durch Benennung des Restes, der Aminosäuren, Kreatinin und Kreatin, Purin und unbekannte Substanzen enthält, als »Aminosäure-N«. Dieser wiederum wird zergliedert durch Abzug des zusammengefaßten N der eben genannten, heterologen Stoffe von der summarischen Größe zum »berechneten Aminosäure-N«. Auf diesem Wege wurde zunächst der Gesamtreststickstoff mit dem Harnstoff-N verknüpft, wobei sich eine Beziehung (I) ergab, die als solche von Bedeutung sein mußte. Der »Nichtharnstoff-N« (aus dem der NH_3-N durch Einbeziehung in die Ur+N-Fraktion ausgeschieden ist) führt im Sinne von Bang zur Beziehung (II) zwischen den Fraktionen des Ur+N und des Aminosäure-N. Nun sind Ammoniak, Kreatinin und Kreatin, Harnsäure, selbständig wichtige Glieder des chemischen Blutbildes. Ersterer gewinnt in der Norm keinen bestimmenden Einfluß auf die rechnerischen Verhältnisse der Fraktionen, die übrigen, teils für sich, teils, und dann bedeutend, in ihrer Summe, die wir als N(+) bezeichneten, und die vom summarischen zum berechneten Aminosäure-N überleitet. Es entstand nunmehr die Aufgabe, den für sich selbständig ermittelten N der echten Aminosäuren an diesem berechneten N zu prüfen, ein Verfahren, für das gewisse Anregung gegeben ist. Einmal kommt praktisch die Bestimmung von Kreatinin (verknüpft mit der des Kreatins) und Harnsäure häufig genug in Frage und ferner ist die Sache der »unbekannten«, höheren N-Körper der Krystalloidfraktion, wennschon ungeklärt, so doch durch die gewählten Isolierungsverfahren (Ent-

eiweißung) sowie die mutmaßlich geringen Mengen, für die engere Norm der Nüchternwerte angesichts verschiedener Fehlerquellen analytischer und rechnerischer Herkunft von stark herabgeminderter Bedeutung. Dabei wurde der Schluß formuliert (für den später methodologische Erörterung nötig ist), daß der wahre Aminosäure-N ausreichend (praktisch) durch den berechneten (Residual-N von Gettler) wiedergegeben wird. Es fragte sich, wie sich die beiden Größen zueinander stellen, und ob eine Abweichung zugunsten unbekannter Gruppen und Stoffe ausgelegt werden konnte. Das war nicht der Fall, vielmehr ergab die genannte Amino-N-Analyse zuzeiten um ein weniges höhere Werte, als die berechnete Form anzeigt. Nun folgte die Darstellung den Zielen, die Rolle des summarischen, des berechneten Aminosäure-N, des N(+) der Heterologen, in Beziehung untereinander und zum Gesamt-Rest-N wie zum Ur+N darzustellen. Jedenfalls ist der Aminosäure-N (bis Bang) recht stiefmütterlich behandelt worden. Die Amerikaner umgingen jede Auflösung (Folin u. a.). Auch die Methodik nach Bang wird ihm kaum gerecht, wie die Extreme zeigen; doch ist das Bestreben tieferen Eindringens mit der Last des Überganges zu nicht mehr »rein mikrochemischen« Verfahren verknüpft.

Wie man sieht, greifen auf Schritt und Tritt Einflüsse durch, die der Betrachtung vom methodologischen Standpunkte nicht entraten können.

Die Darstellung des Materials geschah in zusammengefaßter Statistik nach den einzelnen Gesichtspunkten an Hand einer Altersskala und eines abgestuften Schemas nach absoluten Werten für die N-Körper und für ihre Relationen. Da diese Wiedergabe der selbstverständlichen Forderung nach dem Aussehen der vollständigen, tatsächlichen Analysenbilder nicht entsprechen konnte, wurden diese selbst in Auswahlen dargestellt. Es wurden mitgeteilt chemische Blutbilder für den großen Normalbereich der Rest-N-Strukturen, für mittlere Abweichungen, für Grenzbefunde, soweit solche praktische Bedeutung haben, für äußerste Extreme, die selten vorkommen. Die letzteren wurden für höchste und niedrigste Zahlen an Gesamt-Rest-N, an Ur+N an Amino-N, an Kreatinin usw., Harnsäure entworfen. Ferner wurde die Struktur nach den vorkommenden Extremen berücksichtigt, um die Tatsache des »Gekreuztseins« der meisten Werte zu beschreiben. Es wurde also unterschieden der Mittelbereich als großer Durchschnitt, die mittleren und extremen Abweichungen sowie spezialistische Grenzfälle. Für alle lieferte die Gesamtstatistik Unter-

lagen, welche das praktische Vorkommen in größeren Reihen dartun sollte.

Wenn wir nunmehr zur Formulierung der praktischen Schlüsse aus unseren Untersuchungen übergehen, so tritt zunächst die Frage auf, wie weit sich der Begriff für eine Fraktion, Gruppe oder Substanz mit den tatsächlich durch Isolierungs- und Bestimmungsformen der Analyse gegebenen Möglichkeiten decken kann. Diese führt uns in das Gebiet der Methodologie und kann hier nicht einzeln erörtert oder beantwortet werden. Da es sich jedoch um einen ziemlich eng definierten Ausschnitt der Verhältnisse der allgemeinen Norm handelt — um die Nüchternwerte bei Ausschluß sprunghafter Änderungen der Ernährungs- und Lebensform —, begrenzt sich dieses Bedenken einigermaßen. Ausnahmen werden heraufgeführt in allen Vorkommnissen äußerster Extreme für Anteile des Gesamtbegriffes. Wir nehmen also zunächst ein praktisch ausreichendes Parallelgehen an und kommen später auf die einschlägigen Aufgaben der Methodologie zurück.

Wo es sich vorerst darum handelt, über die normalen Nüchternwerte und ihre Erscheinungsformen etwas auszusagen, sehen wir von den Extremen in den Altersklassen ab und beziehen uns auf den Abschnitt mittlerer Lebensjahre. Diesen verlegen wir, gleichzeitig den Unterlagen der Statistik Rechnung tragend, auf die Klassen 5, 6, 7, 8 mit den Jahren von 15—50. Sie umfassen bezüglich 53, 71, 108, 112 Fälle — insgesamt 344 —. (Über ihre Begrenzung s. unten.)

1. Der gesamte Reststickstoff liegt zu bezüglich 75, 72, 66, 43% zwischen 20,0 und 30,0 mg für 100 ccm (Mittelbereich). Er sinkt unter 20,0 mg in bezüglich 4, 4, 7, 7% aller Fälle; er steigt über 35,0 mg in 4, 3, 6, 10% aller Fälle; auf 40,0 mg in bezüglich 2 und 3% (Klassen 7 bzw. 8). Die absoluten Werte der oberen Grenzbereiche liegen zumeist um 36,0 und 37,0 mg (je einmal 38,0 mg bzw. einmal 39,0 mg für 100 ccm), selbst bei 40,0 und 41,0 mg. In mittleren Lebensjahren liegen um 90% aller Treffer für den Gesamt-Rest-N des Vollblutes zwischen 20 und 35 mg für 100 ccm und nur wenige (Abstufung s. Tabelle) erheben sich über 35,0 mg, sinken unter 20,0 mg (Beurteilung s. unten). Zumeist liegen $^3/_4$—$^2/_3$ aller Zahlen zwischen 20,0 und 30,0 mg um das Mittel von 27,0 mg. Das Mittel nach Bang liegt um 25,0 mg.

Die Variationsbreite ist gegeben mit den Extremen von 14,0 und 41,0 mg, deren Vorkommen ganz vereinzelt dasteht. Praktisch

noch belangliche Extreme liegen unter 20,0 bis 18,0 mg einerseits, über 35,0 bis 38,0 mg andererseits. Mittlere Abweichungen vom großen Durchschnitt finden sich besonders zwischen 30,0 und 35,0 mg, um 33,0 mg.

2. Der Harnstoffstickstoff (N der Ur+N-Fraktion s. unten) liegt zu bezüglich 80, 70, 67, 60% zwischen 10,0 und 16,0 mg für 100 ccm Vollblut um ein Mittel von 13,0 mg (Bang rund 15,0 mg). Er sinkt zu 4,0 mg bzw. steigt zu 25,0 mg im äußersten Extrem der Norm. Diese Grenzzahlen der Variationsbreite sind ganz vereinzelte Vorkommnisse. Praktisch belangliche Extreme sind solche von 6,0 und 7,0 mg einerseits, von 18,0—20,0 mg andererseits. Mittlere Abweichungen vom großen Durchschnitt sind solche von 8,0—10,0 mg bzw. von 16,0—18,0 mg Ur+N für 100 ccm. In mittleren Lebensjahren liegen rund 3/4—2/3 aller Treffer größerer Reihenuntersuchungen für den N der Ur+-Fraktion des nüchternen Vollblutes zwischen 10,0 und 16,0 mg (pro 100 ccm) um ein Mittel von 13,0 mg. Zwischen 8,0 und 10,0 mg bzw. zwischen 16,0 und 18,0 mg liegen im großen ganzen noch über 20% der Beobachtungen.

3. Der Aminosäurestickstoff (summarisch, »Nichtharnstoff-N«, Differenz nach Bang) liegt zu bezüglich 45, 60, 66, 60% zwischen 11,0 und 13,0 mg für 100 ccm nüchternes Vollblut, zu etwa je 10% zwischen 8,0 und 10,0 mg einerseits, zwischen 14,0 und 16,0 mg andererseits. Die äußersten Extreme der Variationsbreite sind gegeben mit den ganz seltenen Vorkommnissen von 4,0 mg einerseits, von 24,0 mg andererseits. Praktisch belangliche Grenzbefunde fanden sich zwischen 6,0 und 8,0 mg sowie an 20,0 mg. Mittlere Abweichungen vom großen Durchschnitt fanden sich besonders an 18,0 mg (zwischen 16,0 und 18,0 mg) für 100 ccm nüchternes Vollblut. In mittleren Lebensjahren liegt rund die Hälfte aller Treffer von Reihenuntersuchungen für den Aminosäure-N (Bang) zwischen 11,0 und 13,0 mg, noch über 90% zwischen 8,0 und 20,0 mg, zumeist um 80% zwischen 8,0 und 16,0 mg. Das große Mittel liegt zwischen 13,0 und 14,0 mg für 100 ccm Blut.

Bis zu diesem Punkte kann, was zunächst einmal die absoluten Werte angeht, der Vergleich mit den Befunden von J. Bang (1916) durchgeführt werden.

Für Rest-N gilt nach ihm »die Variationsbreite von 19,0—36,0 mg, da ein höherer Wert bestritten erscheint (39,0 mg), der zudem aus der Reihe fällt«. Der Mittelwert ist 25,0 mg und Abweichungen von mehr als je

5 Einheiten nach unten wie nach oben — d. h. Werte von 20,0—30,0 mg Rest-N für 100 ccm nüchternes Vollblut — kommen nur selten vor (10 Fälle von 42). Den Mittelbereich erfüllen also rund 75 % der Treffer. Wie schon gesagt, suchen wir bei größeren Reihen unter den erörterten Verhältnissen und bei prozentischer Gliederung der Zahlen den Mittelwert höher — um 27,0 mg. Überdies dürften wir nur in zweiter Linie beide Statistiken (Zahl, Art, Alter usw. der Fälle) gleichsetzen wollen. Dieser Versuch kann nur eine Orientierung sein, die aber das prinzipielle Parallelgehen der beiden Untersuchungsweisen darzutun vermag.

Für Ur+N sind die Extreme mit 6,0 und 20,0 mg, der Mittelwert mit 15,0 mg angegeben. Die höchsten Werte von 18,0—20,0 mg seien selten (6 mal von 42, d. i. rund 15 %), so daß man pathologische Verhältnisse vermuten könne; doch mußten sie schließlich als solche physiologischer Natur angesehen werden. Hierin weichen wir bereits einigermaßen ab (Einschränkung der Statistik s. unten). Unser Mittelwert ist niedriger als der Bangs, er wird zu 13,0 mg angesetzt; der hohe Grenzbereich, 18,0 bis 20,0 mg, ist viel enger besetzt.

Für Amino-N werden die Flügel der Variationsbreite mit 3,0 und 22,0 mg um den Mittelwert von 12,0 mg angegeben, der nur »selten durch Abweichungen« verlassen wurde. Unser Mittel liegt etwas höher.

Ziehen wir unsere Gesamtstatistik zusammen, so nähern sich die Bilder in ihrem Vorkommen denen nach Bang einigermaßen. Unsere Reihen sind beträchtlich geschlossener im Umkreis der Mitte (1, 2, 3).

Nach obigen Angaben über unsere Reihen ist also der mittlere Rest-N gesunder Menschen (genannte Bedingungen!) mittlerer Jahre mit 27,0 mg für 100 ccm nüchternes Vollblut anzusetzen (praktisch-belangliche Extreme 18,0 und 38,0 mg). Der Harnstoff-N (Fraktion) ist mit 13,0 mg (praktisch-belangliche Extreme 16,0 und 20,0 mg), der Aminosäure-N (summarisch Bang, »Nichtharnstoff«) mit rund 14,0 mg (Extreme wie oben 6,0 und 20,0 mg) anzusetzen. Die äußersten Extreme, so wie sie sich in sehr seltenen Vorkommnissen zeigen können, rücken noch weiter auseinander. 14,0 bzw. 41,0 mg Rest-N, 4,0 bzw. 25,0 mg Ur+N, 4,0 bzw. 24,0 mg Aminosäure-N. Insbesondere kann ganz vereinzelt ein Rest-N von 40,0 mg, selbst 41,0 mg, dagegen auch von 15,0 mg vorkommen, ein Ur+N von 5,0 mg und selbst von 22,0 mg, ein Aminosäure-N von 3,0 und 22,0 mg, ohne daß es berechtigt wäre, diesen Werten die streng physiologische Natur bei Nüchternheit a priori abzusprechen. Sie ist dagegen zu prüfen und zu beweisen. Doch handelt es sich um praktisch so eng begrenzte Möglichkeiten gegenüber der reichen Besetzung der engeren und weiteren Mittelbereiche, ferner der anliegenden Stufen mit »mittleren Abweichungen« vom großen Durchschnitte, daß die schwierige Frage der Beurteilung (Diagnose, aber

auch Verdacht auf alimentäre und andere Störungen) äußerst selten praktisch zu Gewicht kommt (s. unten).

Naturgemäß kann ein Vergleich auf dem Boden der so schönen Mikromethodik von Bang nur mit Ergebnissen eben dieser — bisher lediglich aus der Hand des Begründers selbst — angebahnt werden. Alle übrigen Versuche zu Gegenüberstellungen begeben sich auf das Gebiet der Methodologie und analytischen Kritik.

Dieser vorgreifend, darf ohne näheres Eingehen gesagt werden, daß die Trichloressigsäuremethodik von J. Greenwald, über deren Anwendung, Reichweite und Leistung sich Bock, Feigl und wenige andere ausgesprochen haben, in ihren Werten und ihrer Stichhaltigkeit wohl zurzeit an der Spitze steht. Sie liefert im ganzen entsprechende Befunde und, was uns später interessieren wird, ist auch extremen pathologischen Vorkommnissen mehr als jede andere Enteiweißung gewachsen. Der bekannteren, nicht unbedenklichen Einwendungen zugänglichen Technik von Folin muß nach den neuesten Erfahrungen nachgesagt werden, daß ihr die niedrigeren Werte fremd sind, die höheren nicht (wie es ursprünglich schien) in demselben Maße. Ihre sachgemäße Kritik ist von Bock, Feigl, Greenwald u. a. belegt worden. Myers und Fine nennen den Normalbereich zu 25,0—30,0 mg ohne nähere (statistische usw.) Beleuchtung der Einzelfragen. Die alte Isolierung durch Kochenteiweißung nach Hohlweg, seinerzeit die am besten durchgearbeitete Ausführung, hat jeden Boden verloren, obschon Benedict, Bock u. a. die harten Urteile Bangs über die Möglichkeit sekundärer Destruktionen nach ihren Erfahrungen bei nachträglicher Enteiweißung zu modifizieren geneigt sind. Abderhalden, Neuberg u. a. haben sich mit ähnlicher Technik in schwierigen, präparativen Fragen bei der von ihr verlangten Aufmerksamkeit erfolgreich befaßt. Ihre sachdienliche Benutzung ist weit diffiziler als die der sonstigen Enteiweißungen, weshalb mit ihr und den prinzipiell nahestehenden Abartungen viel Unheil angerichtet wurde. Ihre Ergebnisse sind gar zu leicht so getrübt, daß sie die wirklichen Verhältnisse unglaublich verzerren und zum Schaden diagnostischer Brauchbarkeit entarten. Hohlwegs »Grenzzahlen« für Normale, Gesunde sind 41,0—61,0 mg(!) für 100 ccm Blut. Aufgaben feinerer Art (Much-Mahlo, Amino-N und Wassermannreaktion) sind durch ihre Anwendung im Hafen gescheitert. Die Zahlen von Taylor und Hulton, sowie von Wolf — rund 25,0—28,0 mg für 100 ccm Blut bei Gesunden — sind schärfsten methodenkritischen Bedenken ausgesetzt (Verfasser). MacLean und Selling nennen 23,0—44,0 mg Rest-N. Ganz eigenartig muten die Ergebnisse von Gettler und Baker an. Ihre Methodik — Quecksilberchlorid-Salzsäure — ist von Bang, Embden, Bingel, Feigl, Greenwald, Schenk, Rosenberg u. a. als vorzüglicher Standard benutzt worden (in den Verhältnissen der Norm), ohne daß diese Autoren ähnliche Erfahrungen machten wie Gettler und Baker. Nach Bang, Greenwald, Feigl fällt der Rest-N in der Norm zwischen 20,0 und 35,0 mg für 100 ccm Blut, bei unbedenklichen Erscheinungen der Eiweiß-(und Kolloid-)Fällung. Gettler und Baker nennen 30,0—45,0 mg.

Dabei müssen andere Einflüsse als die der analytischen Technik bestimmend gewesen sein, was Verfasser in bezug auf Seitenfragen des Rest-N-Gebietes schon früher betonte. Die Uranylfällung (Oszacki) gibt in Modifikationen nach Erfahrungen des Verfassers brauchbare Normalien des heute anerkannten Umfanges. Die Eisenhydroxydmethode nach Rona und Michaelis ist vorzüglich, neigt aber bei gewissen Kombinationen zur Bevorzugung mäßig niederer Werte, wie Verfasser berichtete. Die Enteiweißung mit Metaphosphorsäure (nach älteren Autoren neu in Form gebracht von A. Folin 1917) kann nach Verfasser (1917) Normalien mittlerer Art liefern. Naturgemäß ist mit den genannten Namen das Konzert über die Frage der Isolierung, Bestimmung und Darstellung des Gesamtreststicksteffs nicht annähernd abgeschlossen. Aber die (modernen) Haupturteile experimenteller Untersucher liegen doch vor. Die analytische Aufgabe, ihre Schwierigkeiten, die Lösung der Unterabschnitte usw. werden wir in methodenkritischer Erörterung abhandeln. Hier ist nur darauf hinzuweisen, wie mäßig doch trotz aller Fortschritte exakt chemischer Arbeit gerade der letzten Jahre die Übereinstimmung in den »Normalien« ist. Viel Schuld liegt unbedingt an dem geringen, engbegrenzten und mangelhaft charakterisierten Material, das herangezogen wurde, und indirekt an der relativ beengten Möglichkeit zur Gewinnung größerer, wirklicher Statistiken. Hierin Wandel zu schaffen, ist das Ziel J. Bangs gewesen, als er seine Mikromethodik entwarf. Die vorgelegten, eigenen Ergebnisse sind ihrer Natur und Zahl nach befähigt, fast alle bisher unerreichbaren Konsequenzen zu ziehen, an denen die deskriptive Biochemie, aber auch Klinik und Pathologie seit langem regstes Interesse haben.

Bei der Ermittelung des Gesamt-Rest-N liegen die Verhältnisse so, daß die Isolierung (Enteiweißung) auf verschiedenen Wegen erstrebt wurde, während die Bestimmung (obschon in zwei Richtungen variiert) prinzipiell die gleiche bleibt. Anders beim Stickstoff der Harnstofffraktion. Hier ist die Isolierung zum mindesten ebenso vielgestaltig versucht worden wie bei der komplexen Größe. Doch auch die Bestimmung hat verschiedene, grundsätzlich abweichende Möglichkeiten geboten — chemischer Aufschluß des Ur^+; fermenthydrolytische Spaltung, chemische Isolierung durch Extraktion, Fällung mit nachfolgender Bestimmung des NH_3 oder des Ur^+ selbst, Gasometrie verschiedener Art u. a. —. Also sind die Erkenntnismittel bedeutend weiter abgewandelt worden. Wir zitierten früher die älteren Befunde von Folin und Denis, auf die sich auch Bang bezieht, etwa 12,0—15,0 mg Ur^+N. Später fand Folin (1914), von Bang nicht mitdiskutiert, Zahlen bis hinauf zu 18,0 mg bei Gesunden, ja a. a. O. noch mehr. Myers übernimmt die älteren Normalien von Folin. Schwarz und MacGill nennen 11,0—25,0 mg, MacLean und Selling 12,0 bis 27,0 mg, französische Autoren in Abstufungen Werte dieser Umfänge, zumeist jedoch der niederen Abschnitte. Gettler und Baker fanden in ihrer Serie 15,0—25,0 mg für 100 ccm Blut bei Gesunden. Wir verzichten auf weitere (besonders ältere) Angaben zugunsten der späteren Methodologie. Ein Bild kann man sich nach genannten Befunden, den eigenen Reihen, der vorgreifenden Kritik (besonders Gettler und Baker) leicht machen. Hohe Ur^+N-Befunde finden sich bei Untersuchern, die

hohe Rest-N-Zahlen angeben. Wie man sieht, kommt man unter den gebotenen Einschränkungen leicht auf das von uns mit einer Standardmethode entworfene Bild.

Bevor wir zur Erörterung des nächsten, hierher gehörigen Abschnitts der Strukturverhältnisse an Hand der zwei Hauptfraktionen übergehen, hätten wir — der Frage nach den Individuen im Kreise des Rest-N-Begriffes hier bereits vorgreifend — vom Ur$^+$N auf den Ur$^+$ selbst zu rechnen. Bekanntlich herrscht in Schrift (Originalien, Sammelarbeiten, Referate) und Wort unter Klinikern und Pathologen ein zeitweilig heilloses Gewirr über diese Angelegenheit. Da 14 mg N 30 mg Ur$^+$ entsprechen, so würden unsere obigen Zahlen sich in Harnstoffmolekülen folgendermaßen ausdrücken lassen: Unser Mittelwert für Ur$^+$N würde (in runder Zahl) 28,5 mg Harnstoff entsprechen, die Grenzen des Mittelbereiches 21,5 und 34 mg. Die praktisch-belanglichen Grenzwerte könnten rund 15,0 mg Ur$^+$ nach unten und 43 mg Ur$^+$N nach oben betragen, die mittleren Abweichungen vom großen Durchschnitt auf rund 18 mg sinken und auf 40,0 mg steigen. Die extremen Flügel der gesamten, als physiologisch anerkannten Variationsbreite wären etwa mit 10,0 mg Ur$^+$ einerseits und mit fast 50,0 mg Ur$^+$ gegeben. Man kann aus diesen Zahlen abnehmen, wieweit die von gewissen Klinikern hin und wieder aufgewärmte, obere Grenze der Norm von rund 40,0 mg Harnstoff in großen Reihen tatsächlich zutreffend gezogen ist. Sie entspricht wohl dem großen Durchschnitt, nicht aber den praktisch-belanglichen, erst recht nicht den (immerhin seltenen) wirklichen Extremen. Indes gehört auch diese Frage zum Teil in die Methodenkritik.

Wie wir schon sahen (III. und fernere Mitteilungen), gewinnt das Gefüge des Reststickstoffs vor dem eindringenden Auge plastische Gestalt und bestimmte Charakteristik durch die Relationen zwischen den einzelnen Größen bzw. Unterabschnitten. Unter älteren Arbeiten befinden sich einige (Hohlweg u. a.), unter jetzigen die bekannten amerikanischen und einzelne französische Untersuchungen, welche den Rest-N mehr oder minder detaillierten. Die Verknüpfung der Glieder zu Hauptfraktionen und die rechnerische Diskussion dieser ist jedoch, mit Ausnahme einer schematischen Normaltabelle über das Rest-N-Bild von Myers, bewußt und großzügig erst von J. Bang formuliert und benutzt worden. Bang stellt die Ur$^+$N-Fraktion und die Differenz aus Rest-N und Ur$^+$N als Aminosäure-N, wie früher berichtet, einander gegenüber. Dieser Relation liegen die selbständigen Analysenwerte des Rest-N und des Ur$^+$N zugrunde.

Beide lassen sich auch noch anders verbinden, indem der Rest als Nichtharnstoff überhaupt zunächst aus der Diskussion ferngehalten bleibt, durch die Angabe der Ur+N-Prozente des Rest-N.

In ihren Grundlagen sind die beiden Beziehungen verwandt; doch dürfte der letzteren, besonders dann, wenn der »Nichtharnstoff« seinerseits aufgelöst wird, der Vorzug zu geben sein.

4. Über diese schematische Struktur sei folgendes gesagt: Wie wir schon aus den mittleren Zahlen des großen Durchschnitts für Rest-N bzw. Ur+N bzw. Aminosäure-N zu bezüglich 27,0 mg bzw. 13,0 mg bzw. 14,0 mg ersehen, muß das Mittel um 50% Ur+N im Rest-N liegen, bzw. Amino-N zu Ur+N wie 1:1 stehen

Der Einfachheit halber geben wir hier, auf die Tabelle der III. Mitteilung zur Frage der schematischen Struktur des Gesamt-Rest-N zurückgreifend, die Ur+N-Prozente in erster Linie an. Zwischen 40 und 60% Ur+N im Gesamt-Rest-N liegen zwischen 50—75% der Treffer bei größeren Reihenuntersuchungen nüchternen Vollblutes gesunder Erwachsener. Am dichtesten liegen die Zahlen zwischen 50 und 52% Ur+N im Rest-N. Mittlere Abweichungen sind solche mit 33—40% Ur+N im Gesamt-Rest-N (Amino-N zu Ur+N wie 2,0—1,4:1) einerseits, solche mit 60—67% Ur+N im Gesamt-Rest-N (Amino-N zu Ur+N wie 1:1,5—1:2) andererseits. Praktisch-belangliche Extreme — hier seien alle Angaben schematisiert — sind solche mit Ur+N in Prozenten des Gesamt-Rest-N zu 25—33% bzw. zu 68—75%, nach Relation Bang zu 3,0—2,0:1 bzw. zu 1:2,0—3,0. Hierfür liegt die prozentische Trefferverteilung noch unter 5 bzw. zwischen 5 und 10.

Sehr vereinzelte, praktisch kaum beträchtliche Extreme des äußersten Vorkommens sind solche von 20—25% Ur+N (4,0—3,0:1 Bang) einerseits, solche von 75—80% (und selbst ein weniges darüber) Ur+N im Gesamt-Rest-N (1:3,0—1:5,0 und selbst bis 1:6,9 Bang) andererseits.

In mittleren Lebensjahren zeigt der, wie beschrieben, definierte Gesamt-Rest-N des nüchternen Vollblutes der Hauptsache nach Strukturen, die Harnstoff als Hälfte der komplexen Größe erscheinen lassen. Mehr als die Hälfte der Beobachtungen liegt eng an 50% Ur+N (Amino-N zu Ur+N 1:1,0), der Rest weicht nur zum geringsten Teile von den mittleren Abartungen dieser Relationen stärker ab.

Unsere Zahlen gewähren den Eindruck engeren Zusammenrückens um ein vielleicht etwas niedrigeres Mittel im Vergleich zu

Bang. Die äußersten bzw. praktisch-belanglichen Extreme sind bei unseren 344 hierher angeordneten und an dieser Stelle diskutierten Fällen des mittleren Lebensalters, wie folgt, vertreten. Ur+N in Prozenten des Gesamt-Rest-N unter 25 % (Bang unter 3 : 1) ist 1 mal, unter 33 % (Bang unter 2 : 1) 7 mal vertreten. 80 % bzw. mehr (s. oben) Ur+N im Gesamt-Rest-N ist 3 mal (Bang 1 : 5—1 : 6), 73 bis 80 % desgleichen (Bang 1 : 2,7—1 : 5) 12 mal vertreten. Unsere relativen Angaben bieten ein viel einheitlicheres Bild als die Bangschen. Sonstige Vergleiche verlohnen sich kaum, wennschon gesagt werden kann, daß manche Methoden die Ur+N-Werte relativ geringer zur Darstellung bringen. Hierauf kommen wir in der Methodologie zurück.

Wir betreten nunmehr das Gebiet des »Nichtharnstoffs« (Aminosäure-N Bang) mit der Absicht der Auflösung dieses Komplexes. Fassen wir zunächst Kreatinin, Kreatin und Harnsäure ins Auge, so ist allgemein zu bemerken, daß sich ein beträchtlicher Einfluß der Artung unseres Materials in der Statistik geltend machen muß. Bekanntlich hängen die an sich niedrigen, endogenen Werte speziell für Kreatinin und Harnsäure in ihrer Abartung unter alimentären Einflüssen weitgehend von der Zufuhr betreffender Vorstufen ab. Wir beobachten nun an Hand eines kaum einheitlich determinierten Materials. In diesem fanden sich, wie erörtert, Leute aus voller Berufstätigkeit, wie solche nach kürzerem und längerem Ruhestoffwechsel in der Krankenbehandlung. Dabei ist mit Sicherheit auf differente Vorbedingungen zu schließen. Ferner aber sind auch Kostsätze, Kostformen bei ambulantem Materiale weitgehenden Abweichungen unterworfen. Es steht also neben mäßig purinhaltigem Regime ein solches mittlerer Grade, ferner die Möglichkeit reichlichen Fleischgenusses und die von Wechseln in dem Puringehalt cet. par. der Nahrung. Nun spielt, wie mehrfach erörtert, in der Kreatininfrage die Inanspruchnahme der Muskulatur eine große Rolle, in der Angelegenheit der Urikämie die Arbeitsleistung bzw. Aktivität verschiedener Organkomplexe desgleichen. Doch sind wir nach unten hin wohl frei von einseitigen Extremen, die zur Erscheinung endogener Werte (im strengen Sinne) disponierten. Dagegen überspannt unsere Statistik den gesamten sonstigen Bereich mit den verschiedensten Abschattierungen. Immerhin ist, abgesehen von den Anschauungen über den Wert der endogenen Quoten als relativ sicherer Vergleichsbasis und von der Meinung Steinitz s, daß die Umformung der Blutharnsäurewerte in gewissem Grade Sprüngen in der Ernährung nachhinke, die Ur− jedenfalls diesen nicht auf dem Fuße zu folgen

brauche, das ungesiebte Durchschnittsmaterial seinerseits von belanglicher Brauchbarkeit. Wir wollen nicht vergessen anzuführen, daß wir uns statistisch an die sicher reichhaltigste Arbeit zur Urikämie von Steinitz in unseren Beobachtungen am meisten anlehnen, daß aber spezielle Ausführungen folgen sollen, um so mehr, als methodische Variationen und Verbesserungen von uns angewandt, gepflegt, als einflußreich begutachtet werden mußten. Ähnliche Verhältnisse herrschen in der Kreatininämie unseres Materials nach dessen Vieldeutigkeit vor. Auch hierfür seien neben unseren bisherigen Mitteilungen solche genannt, die sich mit der Frage der alimentären Eindrücke auf diesem Bilde, der Herabstimmung und der endogenen Quoten beschäftigen. Sie werden a. a. O. unmittelbar folgen.

5. Die normalphysiologische Kreatininämie Erwachsener (nüchtern) stellt sich nach den früheren Erörterungen so dar, daß das große Mittel mit 1,5 mg für 100 ccm Vollblut angesetzt werden kann, um das sich der Großteil der Befunde gruppiert. Mittlere Abweichungen sind solche um 1,2 und 1,8 mg. Praktisch-belangliche Extreme solche um 1,0 und 2,0 mg für 100 ccm Blut. Die äußersten, selten gesehenen Extreme sind solche von 0,6 und 0,7 mg einerseits und von 2,2 mg bis selbst 2,4 mg andererseits.

Im Rahmen einer so breiten Statistik verdienen diese unter Einrechnung der angebrachten Bedenken nur sehr untergeordnete Bedeutung. Im übrigen sei an dieser Stelle auf die speziellen Berichte des Verfassers mit der (literarischen und statistischen) Parallelbetrachtung anderer Stimmen und der Stellungnahme zu isolierten, abwegigen Ergebnissen und entsprechenden Kontroversen hingewiesen.

6. Die Kreatinämie bei Gesunden (nüchtern) mittlerer Lebensabschnitte, ein vergleichsweise nur sekundär durchgeprüftes Gebiet, stellt sich wie folgt dar. Großer Durchschnitt des Vorkommens im mittleren Bereiche 6,5 mg für 100 ccm Blut. Mittlere Abweichungen von dieser, gut $^2/_3$ aller Treffer eng um sich ziehenden Stufe, sind solche von rund 5,5 mg und von etwa 7,5 mg für 100 ccm Blut. Praktisch-belangliche Extreme sinken auf 5,0 mg, bis auf noch etwas weniger, steigen bis zu 8,5 mg und etwas mehr. Die selten vorkommenden und daher unmittelbar wenig bedeutungsvollen äußersten Grenzbefunde erreichen 4,0 mg einerseits, 10,0 mg andererseits für 100 ccm Vollblut.

Zur zweckmäßigen Beurteilung dieser Frage sei auf die spezialistischen Darlegungen in vorgehenden Mitteilungen und a. a. O. hingewiesen, in

denen auch die (einzelnen) abwegigen Urteile und bestreitbaren bzw. bestrittenen Auffassungen entsprechend zu Worte kommen.

7. Die normalphysiologische Urikämie mittlerer Lebensabschnitte (Nüchternwerte) haben wir nach den erörterten Voraussetzungen und den bisher vorgelegten Einzelbefunden wie folgt zu belegen. Der große Durchschnitt des hier trotz aller sekundären Einflüsse ziemlich reichhaltig besetzten mittleren Bereiches sei zu fast 3,0 mg für 100 ccm Vollblut eruiert. An dieser Festsetzung haben gewisse nachträglich eingesetzte Faktoren mitgewirkt. Die hier weiter ausgespannten mittleren Abweichungen senken sich bis 1,5 mg und steigen bis zu 3,9 mg für 100 ccm Blut. Praktisch-belangliche Extreme schließen sich eng um 1,0 mg in der Basis des Vorkommens und erheben sich bis rund 4,0 mg nach oben für 100 ccm Blut. Wirklich gesehene und tatsächlich nicht bzw. kaum anfechtbare, äußerste Grenzbefunde an den Schwellen des Vorkommens überhaupt sind, obgleich sie nur ganz vereinzelt vorkommen und fast keine praktische Bedeutung haben, solche von 0,7 und 0,8 mg einerseits, von etwa 4,5 mg, bzw. gelegentlich sogar mehr andererseits. Der Umfang ist gegeben durch die Extreme der Purinaufnahme.

In dieser Angelegenheit sei der ziemlich umfangreichen Literatur mit einzelnen, zumeist wenigen Befunden gedacht und ausdrücklich gesagt, daß hier die Frage der Normalien nicht von einem großen Übergewichte bestimmt orientierter Urteile zugunsten einer Minorität mit abwegiger Stellung beherrscht ist. Es sei auf die vorangehende spezialistische Besprechung sowie auf eine spätere, besondere Mitteilung a. a. O. hingewiesen.

Die Variationsbreiten (im Sinne Bangs nach den Extremen überhaupt) liegen also für Kreatinin von 0,6—2,4 mg, für Kreatin von 4,0—10,0 mg, für Harnsäure von 0,7—4,5 mg, berechnet nach Molekülen, für 100 ccm Vollblut.

Nunmehr vollziehen wir die seinerzeit erörterte Zusammenfassung dieser drei Substanzen nach ihrem Stickstoffgehalt, um die Rolle dieser Fraktion in der Anschauungsweise des Gesamtnichteiweißstoffes zur Anschauung zu bringen und, wie erörtert, im Interesse des Problems vom Aminosäurestickstoff zu verwerten. Wir nennen diese Summe der heterologen Glieder der »Nichtharnstoff-N-Fraktion« kurz N(+) und formulieren als Differenz zwischen dem summarischen Aminosäure-N (Bang) und eben diesem N(+) den berechneten Aminosäure-N (Feigl und Luce), der später von Gettler und Baker als »Residual-N« bezeichnet und nach Analysenwerten angegeben wurde.

Naturgemäß kann das Kreatinin allein mit (stark abgerundeten) N-Beträgen nach obigen »Normalien« zwischen rund 0,25 mg und rund 1,0 mg für 100 ccm Blut im Rest-N-Bilde nur eine geringe, den Fehlergrenzen anheimgegebene Rolle spielen. Mehr kommt Kreatin zu Gewicht mit rund 1,3 mg bis rund 3,3 mg und mäßig Harnsäure mit rund 0,25 mg bis rund 1,5 mg. Die Mittel liegen bezüglich um rund 0,6 mg bzw. um rund 2,2 mg bzw. um rund 1,0 mg für 100 ccm Vollblut. Bei späteren Ausführungen über weitere Relationen des Rest-N-Gebietes in dessen Kombinationen nach Fraktionen und Individuen sowie zum Eiweiß-N werden wir zeigen können, wie in pathochemischen Verhältnissen die sinngemäß berechneten Zahlen sich charakteristisch gestalten können. An dieser Stelle beschäftigen wir uns aus genannten Voraussetzungen mit der Summe N(+) und weisen nochmals darauf hin, daß die unter 5, 6, 7 ,8 usw. erörterten Teilabschnitte unseres Arbeitsgebietes statistisch nicht entfernt so reichhaltig sein können, wie es für den Gesamt-Rest-N (1), den Ur+N (2), den Amino-N (3) und die schematische Strukturformulierung nach Bang (4) zutrifft und möglich ist (Blutentnahme!).

8. Die Summe des Stickstoffes von Kreatinin, Kreatin und Harnsäure [N(+)] stellt sich unter normal-physiologischen Verhältnissen bei Gesunden (usw.) mittlerer Lebensabschnitte nach Nüchternwerten folgendermaßen dar. Der große Durchschnitt des zu rund 60—70% besetzten Mittelbereiches nach aktuellen Einzelbefunden und der Summation beträgt rund 3,3 mg N für 100 ccm Blut, die mittleren Abweichungen nach unten bzw. nach oben (je 12—15% der Treffer) seien genannt zu 2,3 bzw. 4,0 mg. Nach kombinierten Mittelwerten, künstlich überschlagen, würde man bezüglich obiger Stufen auf rund 3,8 mg und auf bzw. 2,5 und 4,5 mg kommen. Die praktischen Extreme nach aktuellen Werten würden sich von 2,0 bis fast 5,0 mg erstrecken können, die seltenen sowie errechneten dagegen von rund 1,8 (Basis) bis 5,7 mg (obere Schwelle) reichen (Variationsbreite). Danach ist die Variationsbreite nach äußersten Grenzwerten gegeben; die praktische ist naturgemäß enger.

In dieser Teilfrage unserer Erörterung spielt die häufig ins Gewicht fallende gegenseitige Kompensation der Einzelglieder eine Rolle, wie sich aus dem berechneten Mittel und gegen die aktuellen Größen ersehen läßt. An dieser Stelle greifen bereits Einflüsse der Fehlerbreiten bzw. gegen oder gleichgerichtete Tendenzen in den Abweichungen vom tatsächlichen Werte der gesuchten Stoffe nach der Summe der Einzelfehler ein. Gehen wir, wie es in dem Arbeitsprogramm durchweg nötig war, von den Sammelstatistiken der Unterabschnitte über Rest-N, Ur+N, Amino-N, Kreatinin usw. zu den tatsächlichen Analysenbildern über, so sehen wir für einen Gesamt-Rest-N zwischen 20,0 und 30,0 mg bei mittlerer, schematischer Struktur den N(+) zwischen 2,5 und 4,5 mg (Mittel 3,3 mg, Befunde

unter 3,0 mg und über 4,0 mg selten vorkommend!) sich bewegen, während in den »mittleren Abweichungen« und »praktisch belanglichen Extremen« wie »in den selten vorkommenden Grenzzahlen« der N(+) kaum andere Gestalt nimmt, wofern die mittleren Altersklassen auch hier berücksichtigt bleiben.

Von der N-Summe aus den heterologen (5, 6, 7), die wir als N(+) in 8. für sich darstellten und betrachteten, gelangen wir nunmehr zum berechneten Aminosäure-N nach Feigl und Luce.

Dieser Schritt ist von weiteren Einflüssen der analytischen und rechnerischen Fehler (s. früher) begleitet. Zudem macht sich in der Wiedergabe noch eine statistische Anordnung geltend, deren schematisch dirigierender Einfluß nach den Stufen für N-Zahlen bemerkbar und ersichtlich scheinen muß. Trotzdem halten wir, auf die Kenntnis von den fraglichen Determinanten gestützt, die Zahlenreihen im weiten Sinne für stichhaltig (s. unten). Andererseits gelangen in diesen die erörterten Eindrücke auf die Objektivität der Werte aus den Einzelanalysen, für Kreatinin usw. zur Auswirkung. Wie ersichtlich, erschwert sich an dieser Stelle die gesamte Beurteilung, welche ihrerseits in der Frage nach den unbekannten Substanzen des Rest-N-Gefüges sinngemäß fortgesponnen werden muß. Die Gegenwertung zu den Zahlen für den Amino-N nach dessen selbständiger Bestimmung (s. unter 11) wird dann zur Aufgabe im Interesse der nicht definierten Stoffe.

9. Der berechnete Aminosäure-N (Feigl und Luce; der spätere »Residual-N« von Gettler und Baker) stellt sich in Werten für 100 ccm nüchternes Vollblut an gesunden (usw.) Erwachsenen mittlerer Jahresklassen in folgenden absoluten Zahlen dar. Es liegen zwischen 6,0 und 8,0 mg 40%, zwischen 4,0 und 6,0 mg 20%, zwischen 8,0 und 10,0 mg 10% der Treffer usw. Die große Mitte liegt um 8,0 mg, die mittleren Abweichungen in beträchtlicher Besetzung zwischen 4,0 und 10,0 mg, die praktisch-belanglichen Extreme zwischen 3,0 und 15,0 mg, die seltenen, nur nach oben so erweiterten Grenzbefunde, bis hinauf zu 18,0 mg. Die Variationsbreite liegt zwischen diesen Zahlen.

Wir kommen nun zur Besprechung von Ergebnissen, welche parallel in einer [weiter gegen den N(+) und seine Unterteile] reduzierten Anzahl von Fällen aus besprochenen Gründen (s. unter 11) mit der selbständigen Analyse auf aliphatischen α-Aminosäurestickstoff nach der Mikrogasometrie von D. D. van Slyke (Modifikation der Enteiweißung nach Rosenberg) erzielt wurden.

10. Wird der Aminosäurestickstoff, wie benannt, direkt bestimmt, so ergibt sich für unser Material folgende Verteilung. Zwischen 6,0 und 8,0 mg liegen 36%, von 4,0—6,0 mg 12%, von 8,0—10,0 mg 24% usw. Das große Mittel, wie unter 9. weniger

aus dem gestaffelten Schema, als aus tatsächlichen Befunden ersichtlich, ist 7,0 mg. Mittlere Abweichungen vom großen Durchschnitt sind zu 24 % bei 10,0 mg, zu 12 % bei 4,0 mg gegeben, praktisch-belangliche Extreme zu 18 % (deren Definition hier fraglich, eventuell auf die mittleren Abweichungen übertragbar scheinen könnte) bis 15,0 mg. Seltene Extreme sinken nicht(!) unter 4,0 mg und steigen bis 16,0 mg für 100 ccm Blut (Variationsbreite).

11. Über den Vergleich zwischen den Abschnitten 9 und 10 bzw. über die eventuelle Brauchbarkeit des berechneten Aminosäurestickstoffes (Feigl und Luce) zur Wiedergabe des gesuchten Begriffes wäre folgendes zu sagen.

Wie aus dieser Gegenüberstellung ersichtlich ist, weichen in gewissen Abschnitten die beiden Modalitäten für den gesuchten Aminosäure-N voneinander ab (9, 10). Abgesehen von der Methodenkritik der gasometrischen Analyse (α-Amino-N) hätten wir die Frage zu prüfen, die früher und in dieser Serie vom Verfasser aufgeworfen wurde. Sie will Stellung nehmen zu der praktischen, oft mittelbar sich ergebenden, Möglichkeit, den Aminosäure-N aus den vorgenannten Bestimmungsstücken mit Hilfe des N(+) zu errechnen. Über die Tauglichkeit dieses Verfahrens belehrt uns die Gegenüberstellung der Befunde an den (parallel untersuchten) Blutproben in gewissem, von dem Einblick in die tatsächlichen Detailanalysen abhängigen Grade. Die Mittelwerte werden sich im allgemeinen nähern, wennschon starke Kreuzungen zufolge der Überordnung von Fehlerquellen vorkommen müssen. Doch fällt auf, daß die niederen Grade (um 4,0—3,0 mg N, auch noch die von 4,0—6,0 mg) bei dem rechnerischen Modus ganz beträchtlich überwiegen, was sich nach verschiedenen Richtungen kundgibt. Sind wir gezwungen, die rechnerische Aufklärung auf einen niedrigen »summarischen Aminosäure-N (Bang)« zu bauen, so müssen die Methodenfehler stark zur Wirkung kommen. Es können kleine Grenzzahlen des einschlägigen Bereiches stark getrübt, oft nur anschauungsweise brauchbar, vielleicht sogar grob oder direkt ungenau werden gegenüber der selbständigen Bestimmung. Die Mitte muß nach den Unterlagen befriedigend bis gut, die obere Breite gut darstellbar sein. Voraussetzung ist die ja noch nicht allseitig anerkannte, aber doch entscheidend belegte Objektivität der Einzelmethoden für die drei Bausteine des N(+). Wir neigen, wohlgemerkt, vorbehaltlich einer entsprechenden Methodenkritik des ganzen Umfanges unserer Frage, auf dem Boden unserer Erkenntnis-

mittel zu der Überzeugung, daß für die allgemeine Norm der berechnete Aminosäurestickstoff von Feigl und Luce zur Darstellung mittlerer Werte des gesuchten Begriffes ausreicht. Die Frage der Abweichungen nach oben (relativ niedrigere Zahlen nach van Slyke) gehört in die Aufgabe der Klärung über die Reichweite der Gasometrie.

Gleichfalls genetisch und sinngemäß gehörte an diese Stelle eine Diskussion des äußersten Winkels unseres Gebietes von Aufbau und Erscheinungsformen des normalphysiologischen Nichteiweißstickstoffes im nüchternen Blute gesunder Menschen mittlerer Jahre. Wir meinen die in der allgemeinen Einleitung kurz gestreifte, später noch einmal genannte Angelegenheit der unbekannten Stoffe N-haltigen krystalloiden Charakters. Wir müssen ihr durch Auswertung der Genauigkeit aller einschlägigen Sonderaufgaben und ihrer Verkettung zu der bis hier getriebenen Beleuchtung des Strukturbildes näher zu kommen suchen. Die gesamte Fehlerbreite des einen oder anderen Modus der Auflösung unseres Totalkomplexes, seiner Hauptfraktionen und Unterabschnitte wird einem etwa hinterbleibenden Reste, der sich nach eigenen Materialen und (besonders amerikanischen) anderweitigen Beobachtungen auch für normales Nüchternblut darbieten kann, gegenübergerückt werden müssen (unter 21).

Wenn wir nunmehr zu den wechselseitigen Beziehungen des Stickstoffanteiles N(+), der Summe aus den heterologen Gliedern des Nichtharnstoffs übergehen, so geschieht dies, um die Rolle dieser Fraktion im chemischen Blutbilde des normalen Gesamtnichteiweißstickstoffs mehr als bisher hervorzuheben. Kreatinin, Kreatin und Harnsäure sind bisher meist von wenigen Untersuchern um ihrer selbst willen, besonders in allerjüngster Zeit, behandelt worden. Als Teilabschnitte des Gesamt-Rest-N innerhalb des Gefüges der komplexen Größen sind sie jedoch kaum je in breiteren Befunden dargestellt oder gar verknüpft worden. Durchgehende Analysen existieren fast ausschließlich in den Arbeiten weniger amerikanischer Methodologen und Pathochemiker.

12. Wir betrachten zunächst den N(+) gegenüber dem Gesamt-Rest-N und stellen fest, daß der große Durchschnitt aller Beobachtungen mit rund 14% gegeben ist, daß die engeren Abweichungen zwischen etwa 12 und 16%, die mittleren sich von etwa 10—20% erstrecken, während praktisch wichtige Extreme solche von etwa 8% einerseits und von 22% andererseits, wirkliche (seltene) Grenzzahlen von rund 5% nach unten bis zu rund 25% nach oben weisen (Variationsbreite).

13. Stellen wir nun die gleichen Beziehungen für den N(+) der Kreatin-Purinfraktion zum summarischen Aminosäure-N (Nichtharnstoff) fest, so ergibt sich in bezüglicher Anordnung etwa 33% (zumeist noch tiefer), zwischen 5 und 40%, ferner zwischen 7 und 45%, bezüglich (praktische Extreme) zwischen 12 und 50% und endlich (äußerste Grenzen, Variationsbreite) von der Basis um etwa 12% bis zur oberen Schwelle etwa um 57%.

14. Die Beziehung zwischen dem eigentlichen Aminosäurestickstoff (sei er nun nach rechnerischer, sei er nach selbständig-analytischer Bestimmung unter Rücksicht auf die relativ breiten Abweichungen eingesetzt) und dem genannten N(+) ist eine weiteren Abweichungen ausgesetzte. Das Mittel liegt um etwa 38%, engerer Umkreis von 45—28%. Mittlere Abweichungen findet man um 20% und gegen 60%. Praktische und seltene Extreme fallen weiter über diesen Umkreis hinaus. Der Fußpunkt dürfte um 15% liegen, die obere Schwelle allgemeiner etwa 100% sein können. Immerhin seltene Erscheinungen bieten sich dar, die den N(+) über den Amino-N hinauswachsend zeigen.

Was nun die genannten Beziehungen des N(+) allgemein angeht, so ist es wichtig, zu betonen, daß in ihnen Fehlerquellen und Fehlergrößen, besonders auch durch Rechnung und schematische Statistik die an anderen Stellen mäßigen Beträge erheblich überschreiten. Jedoch ist die Bedeutung des N(+) genugsam für das normale Nüchternblut gesunder, erwachsener Menschen umschrieben. Wir werden in allen abweichenden Fragen — physiologische (alimentärere usw.), pathologisch-physiologische, pathologische Abartungen — durch entsprechende Vergleiche nach bisher bereits gegebenen Unterlagen seinerzeit zu berichten haben.

Die einfache, schematische Struktur des Rest-N nach Ur+N und nach Aminosäure (Bang) ist auf methodische Voraussetzungen gestellt. Singemäß könnte man Schlacken zu Schlacken zählen wollen und die Bestimmungsstücke des intermediären Stoffwechsels für sich zusammenziehen. Auch hierfür gibt es Schwierigkeiten und Bedenken. Doch kann eine Beziehung von Harnstoff zu Kreatinin oder zu Harnsäure sowie eine entsprechende andere Formulierung manchen Einblick gewähren. Wir dürfen hier an ähnliche Interessen in der Harnchemie erinnern.

15. Ur+N zu Kreatinin-N stehen im breiten Mittel wie 13,0 zu 0,6 mg nach absoluten Werten (um rund 4,5%) nach dem Umkreise von 4,0 und 5,0%. Mittlere Abweichungen können 2,5 und 8% bringen, äußerste Extreme schließlich einerseits

(5,0 zu 0,96 mg) fast 20% bzw. andererseits (22,0 zu 0,28 mg) fast 1,2% erreichen — Zahlen, die besonders in der Pathochemie von Interesse sein können. Die molekularen Relationen können nach früheren (s. oben) Angaben ersehen werden.

16. Für Harnsäure in ihrem Verhalten zu Harnstoff (berechnet nach N) würde der große Durchschnitt um 8% liegen, die mittlere (obere bzw. niedere) Abweichung 5 bzw. 15% betragen, die Grenze nach beiden Flügeln mit nahezu 1,0% bzw. mit 25,0% (Variationsbreite) zu ziehen sein — Zahlen, auf die wir in pathochemischen Bildern zurückkommen, die ihrerseits den (einseitigen) Urikämien (Intoxikation [Blei u. a.], Arthritis u. a., den Initialzuständen der Nephritiden [im Sinne von Myers]) angehören.

17. Kreatinin und Harnsäure würden, aus gleichen Gründen entsprechend errechnet, um ein Mittel von 55% Kreatinin-N gegen den Harnsäure-N stehen, wobei die Schwankungen nach Molekülen weite sind, wie unsere Tabellen und Erörterungen zu den »Normalien« des Rest-N-Gebietes angeben. Hierin würde die Formulierung von Bang (z. B. 1:1 nach N oder nach Molekülen) die beste schematische Wiedergabe sein. Diese behalten wir uns für die Arbeit zur Urikämie vor.

18. Aus den normalphysiologischen Erscheinungsformen, besonders am Nüchternblute der gesunden Erwachsenen, müßte das Kreatin weiterhin erörtert werden, insonderheit nach dem Aminosäure-N hin. Doch glauben wir, das hierin Wichtigste der Abnahme aus Tabelle und Text überlassen zu können.

Was die Beziehungen des N(+) und seiner Glieder nach außen zum Rest-N usw., wie untereinander angeht, so ist auf weitere Fragen Bedacht zu nehmen, die wir unten streifen werden. Kann z. B. ein hoher Nichtharnstoff-N Schlüsse auf hohen N(+) vermitteln oder finden sich andersartige Möglichkeiten für ein prinzipiell gleichartiges Bestreben? Wie stehen solche Erwägungen der Norm, wie etwaigen Grenzfällen gegenüber und wie vergleichen sie sich mit den höheren Komplexen, für die wir mit Bang die praktische Untunlichkeit von Rückschlüssen jedenfalls der Hauptsache nach einräumen müssen?

Wir kehren nunmehr zu der Harnstofffraktion zurück und haben über die Ammoniakämie zu sprechen.

Über die Stellung des NH_3-N im System des Gesamt-Rest-N und ihre Darlegung nach den tatsächlichen Erkenntnismitteln haben wir an Hand schwebender Fragen und kontroverser Meinungen bereits gesprochen. Wir erinnern an die Formulierung des Nichtharnstoff-N in Hinsicht auf ihre Reichweite bzw. des NH_3-N. Unser Urteil, das sich auf die ältere

Methodik von Folin und Denis stützte, mit der wir noch zu arbeiten gezwungen waren (wofern in kleinen Maßstäben untersucht werden sollte), ging dahin, daß die Beteiligung des Ammoniaks am Aufbau des Gesamt-Rest-N und seiner schematisierten Hauptfraktionen eine sehr nebensächliche sei. Dies trifft auch tatsächlich für die normalphysiologischen Nüchternwerte bei Erwachsenen zu. Nun sind wir, obzwar auf dem älteren, jetzt in den schönen Untersuchungen von Henriques und Christiansen kritisierten Verfahrend fußend, von der Beobachtung exzessiv niedriger Werte freigeblieben, so daß wir unsere Zahlen im großen und ganzen als brauchbar und vergleichsweise direkt zutreffend begutachten möchten. Indes ist, wenn auch in diesem Sinne verfahren wurde und ebenso breiteren, sonstigen Anwendungen des gleichen Nachweises entsprechende Beurteilung gewidmet werden konnte, doch gesagt worden, daß wir unsere eigenen Reihen den Anhaltspunkten, die in der Methodologie von Henriques gegeben sind, nachordnen. Leider läßt sich unseres Erachtens ein Material allgemeiner Norm im erstrebten Umfange aus den äußeren Vorbedingungen nicht mehr beschaffen. Wir bleiben daher bei unseren Ergebnissen, soweit sie in die Statistik der Normalien gehören, einstweilen stehen. Fernere Abschnitte unserer Untersuchungen, namentlich diejenigen zur pathologischen Physiologie und Pathologie, sowie auch zur Frage der Variabilität von Konstanten mit der Herabstimmung der Ernährungsverhältnisse aus (späterer) Kriegszeit fußen auf die Analysen nach Henriques und Christiansen. Wenn wir vorhin sagten, daß die Mitbeteiligung des NH_3-N am Gesamt-Rest-N an sich eine sehr geringe sei, so ist das neben den vorstehenden Betrachtungen zum N(+), der ja immer den Ausblick auf extreme Pathochemien offen hält, wohl nur cum grano salis zu verstehen, wie uns die Grenzfälle zeigen können, und vorwiegend ein Ausfluß methodenkritischer Denkweise. Die selbständige Bedeutung der physiologischen und pathologischen Ammoniakämie steht außer Zweifel. Sie bietet sich in ganz gewaltigen Abartungen dar (diabetischer Azidose).

19. Unsere Werte decken — um ein Mittel von 0,14 mg einen Bereich, dessen Extreme bei 0,10 und 0,18 mg liegen. Damit ist unter den aufgeführten Einschränkungen der Ammoniakstickstoff des Nüchternblutes unserer Fälle gegeben. Das breiteste Vorkommen umzieht zu 50% die Mitte. Die Extreme der Variationsbreite sind selten. Die Relationen erscheinen in folgenden Bildern.

20. Bezogen auf den Gesamtreststickstoff ist der NH_3-N in Prozenten zu 0,4—0,7 beim großen Durchschnitt, in Extremen zu 0,2—1,2 gegeben. Der Harnstoff-N (als Fraktion) führt, entsprechend ausgewertet, im Mittel rund 1,0% NH_3-N, in den äußersten Grenzbereichen solche von 0,14—3,6%. Weitere Wechselbeziehungen mögen an dieser Stelle zunächst ausgeschaltet bleiben.

Ziehen wir nunmehr alle erreichbaren Einzelkonstanten für Fraktionen, Unterabschnitte und Individuen zusammen und berücksichtigen die jeweiligen Fehlerbreiten und deren Summation bzw. Zusammenspiel, so dürfen wir zugeben, daß es lediglich Sache der analytischen Kritik sein kann, über etwaige offen bleibende »Reste« zu entscheiden.

Daß diese im rechnerischen Schema der Auflösung weniger zahlreich und daher kaum gewichtig sind, darf nicht vergessen werden. Indes greift hier die entsprechend beachtete Frage nach der Objektivität der Einzelanalysen (z. B. Kreatinin!) ein sowie die Möglichkeit des Vorkommens von Purinen, die aus dem Kreise der Phosphorwolframsäure-Kolorimetrie ausgeschlossen bleiben. Sodann wäre der Oxyproteinkörper zu gedenken, die theoretisch vorausgesetzt werden können, besonders aber der Anschauung von E. Abderhalden über sekundäre Verknüpfungen z. B. von Ur^{+} und Aminosäuren zu Uraminosäuren, von dem Vorkommen niederer Peptide und lockerer Verbindungen unter verschiedenen Typen des chemischen Gefüges von Blut und Serum. Es sei auch der Spekulation gedacht, die Kreatin zum Teil locker verknüpft annehmen möchte. Sonach bleibt Anlaß genug, an eine gewisse Breite für unaufgeklärte Restanteile zu denken. Wie, wann und in welcher Gestalt sie vorliegen, und (eventuell verändert) als was sie im Analysengange erscheinen, das ist Sache der methodischen Eingriffe und daher in eine zugehörige Diskussion zu verweisen. Primäres Vorkommen und sekundäres Auftauchen sind getrennte Dinge. So ist es fraglich, ob der in Uraminosäurekomplexen steckende $Ur^{+}N$ mit in die Fraktion eingehen muß. Nun liegen aber Anhaltspunkte genug vor, welche nach der Auflösung aller Teile mit der Schlußstufe der Gasometrie des α-Aminosäurestickstoffs einen belanglichen Überschuß an unvergebendem N hinterlassen. Diesen ganz den genannten Unbekannten zuzuteilen, ist sicher falsch, schon wegen der Reichweite der N_2O_3-Reaktion nach van Slyke. Jedenfalls stehen wir hier an einem Punkte, der uns einsehen läßt, daß dieser mikrochemisch-analytischen Arbeitsweise unübersteigliche Schranken auch für das Ziel deskriptiver Aufklärung gezogen sind. Hierhin muß die spezialistische Forschung, die sich größerer Maßstäbe und präparativer Verfahren bedienen darf, ihr Licht senden, das nur allein aus eingehenden Vorstudien erzeugt werden kann.

21. Wir meinen im übrigen, daß für die normalphysiologischen Nüchternwerte bei Gesunden mittlerer Lebensabschnitte die gestreifte Frage, wenn auch die Perspektive auf experimentelle Biologie, auf Pathologie, Diagnose und Prognose geöffnet bleibt, die erörterten Restanteile der unaufgeklärten Stickstoffträger von (zunächst) geringerer Bedeutung sind. Daß es solche in achtbaren Beträgen, welche ihre Rückwirkung auf die übrigen Hauptglieder fühlbar machen müßten, kaum geben kann, sei angenommen. Daß die Isolierung des Gesamt-Rest-N ihnen allgemein den Weg zum

Erscheinen offen halten soll, ist eine rein methodologische Angelegenheit. Wahrscheinlich ist, daß höhere Gebilde der Fernhaltung unterliegen, ganz oder zum Teile. Anders muß diese Aufgabe innerhalb pathochemischer Breiten, mit Sicherheit schon in allen übrigen Bildern außerhalb der Nüchternheit, aufgefaßt, behandelt und diskutiert werden. Dort ist auf Erscheinen, Zustandekommen, Größenabmessung und Schwankung des Restbetrages zu sehen, weil häufig genug die Vorbedingungen für Bestimmung und Beurteilung bessere sind.

Der Basen (entkarboxylierte Aminosäuren, Cholingruppe oder dergleichen), unter denen Träger von Blutdruckwirkungen vorausgesetzt werden können, sei kurz gedacht. Von ganz besonderem Interesse für gewisse Verfahren ist der Lipoidstickstoff, über den Greenwald erste und Feigl weitere Angaben gemacht haben. Seine Interferenz kann hoch werden. In unseren Methoden findet er keine Aufnahme. Enteiweißung mit Lipoidsolventien bei Hyperlecithinämien usw.

Im Anschluß an die Tabellen wäre das Folgende zu besprechen. Neben den Voraussetzungen für die Erkenntnismittel, die uns im methodologischen Teile zu beschäftigen haben, ist insonderheit auf die Notwendigkeit, Möglichkeit und Ergiebigkeit aller Beziehungen hinzuweisen. Mit diesen können wir, wie schon an entsprechenden Stellen erwähnt, seinerzeit an die physiologischen und pathologischen Abartungen herantreten. Das Ziel muß ja sein, soviel wie möglich aus einer gegebenen Anzahl fester Analysenwerte herauszulesen. Daß dieses Beginnen nicht einfach ist und bei kritikloser Benutzung weniger, zum Teil auch noch anfechtbarer Befunde, wie die ältere (und auch noch jüngere) Literatur (z. B. im Jahre 1915) lehrt, zu heillosem Wirrwarr und höchst gefährlichen Diagnosen führen muß, ist aus allem abzusehen. Ebenso leuchtet ein, daß ein starres Grenzzahlenschema höchst bedenklich, wenig begründet und darum gemeingefährlich sein muß, besonders wenn es auf tönernen Füßen steht. Auch an solchen Evolutionen ist die (klinische) Literatur überreich. Reiche Statistiken einheitlichen Materiales, an denen noch erheblich weitergearbeitet werden muß, zeigen die Variationsbreiten, die Trefferwahrscheinlichkeit, die Verteilung der Einzelwerte aus größeren Reihen. Vereinheitlichung des Materiales kann vermutlich zur Zusammendrängung der Variationsbreite führen, wobei das Gesamtbild ein dichteres Mittel um den großen Durchschnitt schaffen dürfte. Sehen wir die Extreme für absolute Zahlen und für Relationen des Gebietes an, so können wir von der absoluten Variationsbreite

zur »relativen Spannweite« übergehen. Dabei fällt nur auf, daß letztere doch ganz beträchtlich different geartet sein kann bei vergleichsweisem Ansehen der einzelnen Größen. Wo solche Extreme einerseits und solche beträchtlichen Abweichungen vom Mittel andererseits Tatsache sind, da muß die Weiterforschung auf alimentär (usw.) einheitlicher definiertes Material dringen, wenn überhaupt Schwellenwerte zur Beurteilung pathochemischer Bilder (geringfügiger Abweichung) und eventuell, wenn Grenzzahlen erstrebt werden. Das gilt für Harnsäure und Kreatinin in erster Linie. Die engere Charakterisierung des Begriffes vom Nüchternwert wird zur Pflicht. Gleichzeitig erscheint die bisher nur vereinzelt gepflegte Aufgabe, die betreffenden N-Körper des Harnes gleichzeitig zu bestimmen. Es eröffnet sich ferner der Ausblick auf die Frage nach der Existenz, dem Verhalten und der Begutachtung der »Depots«. Damit hängt diejenige nach dem Geschehen von Ausgleich, örtlicher Bildung, Verteilung zusammen. Daß hierin nicht zu streng und zu schematisch (Bang) geurteilt werden darf, belegen Ergebnisse und Erörterungen über verschiedene Stoffe des N-Gebietes bei bestimmten Pathochemien. Ferner handelt es sich darum, wie weit am einzelnen Individuum bei gleichen alimentären usw. Vorbedingungen die Werte an sich ähnlich erscheinen, wie schnell (Ur+N) oder langsam (Ur−), wie vollständig, direkt ersichtlich oder mehr oder minder verborgen die Umformungen vor sich gehen. Hat schon die Norm (Nüchternwerte) mit Inkonstanzen zu rechnen, so trifft die erstrebte Aufklärung hart auf die Widerstände pathochemischer Umstimmungen auf. Neben der einmaligen (statischen) Prüfung ist die Möglichkeit lückenloser Reihenbeobachtung gegeben und daher gebührend auszunützen. Diese wieder erweitert ihren Blick durch Belastungsproben mit differenten N-Substanzen und durch kurvenförmige Darstellung der Bewegungen, Ausfuhr und (eventuell) Retention, ein Vorgehen, für das aber auch noch zahlreiche Aufgaben zu lösen sind.

Treten wir nun an die Kritik unserer extremen Grenzzahlen, ferner aber der niederen oder höheren (mittlere Abweichungen) Werte überhaupt heran, so müssen wir uns nach deren Ursache und Berechtigung fragen. Es ist bei großen Materialien, unter allseitiger Abwägung aller bestimmenden Faktoren, auch unter Benutzung klinischer und chemischer Untersuchungsverfahren und selbst bei energischer Ausmerzung bestreitbarer Fälle nicht absolut auszuschließen, daß (kleinsten) Störungen Schuld oder Mitschuld für abwegige Befunde zuzumessen seien. Dieser Einwand trifft besonders die höheren bzw. höchsten physiologischen Werte. Nimmt man — wofür wir ausdrück-

lich nach unseren Unterlagen jeden Zwang abzulehnen geneigt sind — trotzdem eine oder andere Beobachtung heraus, so kann das Gesamturteil, das hier ja nur an Extreme überhaupt denken will, kaum ein anderes werden. Dies trifft ganz besonders für die Altersklassen zu. Natürlich müssen letzten Endes (reihenkonstante oder wenigstens häufige, beim selben Falle gesehene) relativ niedere oder relativ hohe Zahlenihren tieferen Sinn haben. Wenn wir an dieser Stelle auf viele der obigen Einzelfragen und gerade auf die Ursächlichkeit der niederen Zahlenbefunde eingehen, so greifen wir der Diskussion langfristiger, experimenteller Ergebnisse (Selbstversuche u. a.) vor. Wir scheiden zwischen Materialien aus normalen (gewohnheitsgemäß reichlicheren bzw. nötigen) Ernährungszeiten und solchen aus der gegenwärtigen Periode einer Knappheit, die sich scharf in einer größeren Übersicht ausprägen muß, soweit angängig, zunächst einmal zugunsten der ersteren, der eigentlichen Norm. Am weitesten sind wir in derlei verwickelten Angelegenheiten auf dem Gebiete der Urikämie gediehen, dank der eifrigen Bemühungen eines Jahrzents um die Förderung der Erkenntnis von der Basis des endogenen Wertes aus. Verfasser hat, wie auch andere, so besonders die Aufgabe des Einblickes in niedere Kreatininzahlen inzwischen zum Abschluß gebracht. Die endogenen Quoten können durch Hungerstoffwechsel gelegentlich weit unter ihre sonstigen Ausmaße sinken. Nimmt man ungestörte Nierentätigkeit usw. an, so ist es verständlich, daß der Transport eines täglichen ges. Nahrungs-N in Form von 20 g und mehr ceteris paribus (mit rund 80% Ur+N) im Blute ganz anders gespiegelt werden muß, als ein solcher von 7 g, 5 mg, selbst weniger (mit zumeist relativ niederer Ur+N-Quote). Es läßt sich ähnlich in den Spezialgebieten weiter argumentieren, was an Hand der Experimente geschehen soll. Der Organismus beantwortet die unerbittliche Zurückschraubung der N-Zufuhr unter gleichzeitiger Zulage von (Fetten und) Kohlenhydraten mit Einschränkung der Ur+N-Produktion, solange er in Ruhe bleibt. Nach Einstellung von Gleichgewichten im Bestande von Ur+N, Kreatinin, Purin wird jedoch bei plötzlichem Arbeitsanspruch, durch Fieber, Intoxikationen (beliebiger Art) sofort energischer Raubbau getrieben. Wir fanden bei der Prüfung der Frage der Veränderung von blutchemischen Konstanten durch Inanition anfänglich sinkende, dann tief verhaltende (s. später) Rest-N-Zahlen, die durch geringe Anstöße sofort in die Höhe schnellten und auch in ihren Teilen vom niederen Niveau wieder weit anstrebten. Wie dem auch sei, es kommen niedere Rest-N-Werte (zeitweilig konstant) vor, die relativ wenig Ur+N enthalten. Mit solchen muß bei der Beurteilung normaler bzw.

pathochemisch abgewandelter Befunde gerechnet werden. So kann ein Wert von 20,0 mg bei Zuwachs um 100% noch eben an die Grenze der Norm rücken, die von höheren natürlich prompt überschritten würde. Diese relative Erhöhung ist meistens nur durch Reihenuntersuchung oder durch Belastungsproben meßbar (Feigl und Knack). Treten nun inkonstante Verhältnisse auf, wie sie bei Krankheiten (z. B. abheilenden Nephritiden) vorkommen, so kompliziert sich die anfängliche Schwierigkeit weiter. Entsteht gar ein Gefälle (z. B. über den Liquor; Feigl und Knack, Lichtwitz), über dessen Möglichkeit und tatsächliches Vorkommen bei gewissen Urikämien kaum mehr Zweifel herrschen, so ist die Rest-N-Prüfung des Blutes unter Umständen direkt wertlos, der Diagnose nicht gewachsen; die Prüfung des Liquors trete hinzu.

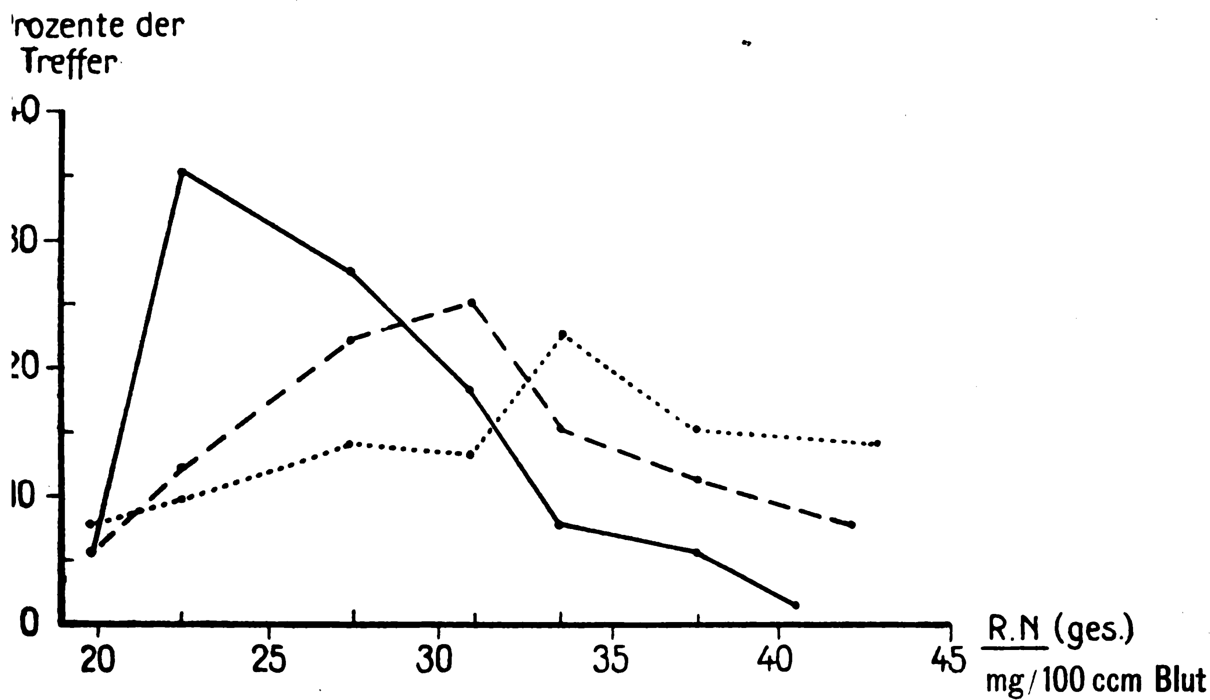
Wenn es auch, wie mehrfach berichtet, nicht ohne weiteres möglich ist, von hohem oder niederem Rest-N auf entsprechenden Ur+N oder (summarischen) Amino-N zu schließen, so gibt es des weiteren doch manche Verknüpfung. Der Aminosäure-N, vorwiegend ein zellchemischer Hausrat der Erythrocyten, ist im ganzen konstanter in seinen Wandlungen. So kann zuzeiten von niederem Gesamt-Rest-N (s. oben) auf relativ niederen Ur+N geschlossen werden. Ur+N ist vermutlich die (weit) variablere Größe; deshalb kann einem hohen Rest-N, der in seinem (normalphysiologischen) echten α-Aminosäurestickstoff relativ begrenzt und festgelegt ist, sowohl reichlicher Ur+N bisweilen nachgesagt werden, wie reichlicher N(+), der ja seinerseits alimentär (usw.) sehr schwankend auftreten kann. Auf letztere Größe zu schließen ist dagegen sehr schwierig, wennschon nicht selten eben ein hoher Rest-N mit ihr verkettet sein kann. Sobald nun aber in einem summarisch normalen bzw. relativ hohen Gesamt-Rest-N pathologische Einflüsse spielen, ist jede der gedachten Spekulationen ein Unding, es sei denn, daß man an die Häufigkeit von Anlässen, die zur Ur+N-Steigerung führen, denkt. Wie man sieht, hat hier die Wahrscheinlichkeitsschätzung nach den gegebenen »Normalien« gewisse, aber sehr eng bemessene und mit höchster Vorsicht verwendbare Mittel zur Deutung in der Hand. Nun ist mehrfach davon gesprochen worden, mit der Strukturfrage in Sachen des Aminosäure-N weiter zu kommen. Hypo- und Hyperaminazidämien wollen gewisse, früher genannte Autoren innerhalb eventuell mäßigem Rest-N zur Anschauung bringen. Das dürfte, da diese (durch Leberstörung geschaffenen) Erhöhungen vorwiegend das Plasma betreffen, eben doch nur dort mit wirklichem Erfolg versucht werden. Wie wir hieraus sehen, kann es Wege verschiedener Art geben, aus einem schlechthin

normalen Rest-N gewisse pathochemische Interferenzen herauszulesen. Doch müssen eben diese, wie die Strukturbilder nach ihrem Vorkommen lehren, recht eng begrenzt und schwierig gangbar sein.

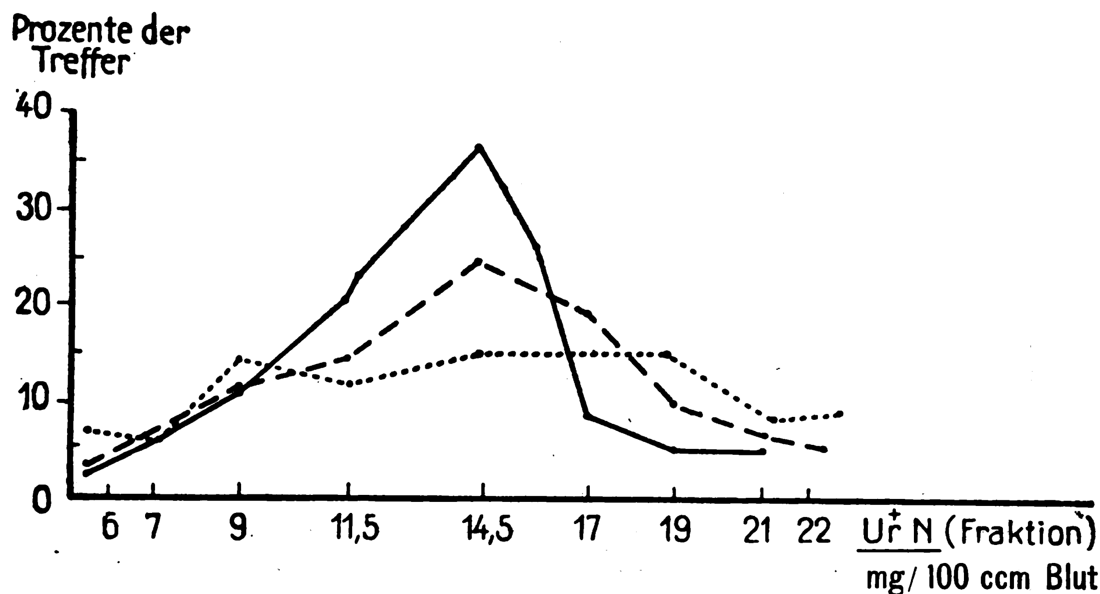
Wir haben in dieser Zusammenstellung praktischer Schlußfolgerungen aus unseren Einzelarbeiten die »Normalien« ausschließlich mit Hilfe gesunder Männer (nähere Definition der Fälle!) mittlerer Lebensabschnitte erwogen und wiedergegeben. Ein wichtiger Teil der anfangs betonten Aufgabe lag in der Prüfung von Schwankungen des Rest-N-Gebietes nach dessen Abhängigkeit vom Lebensalter. Es wurden im Anschluß an die umstrittene Frage breite Erhebungen gemacht, die Stimmen für und wider abgewogen und außer der komplexen Größe der Harnstoff als Schlackenanteil und die schematische Struktur herangezogen. Wir betonten an den gegebenen Stellen, daß unseres Erachtens die Haupterscheinung dieser Angelegenheit darin zu suchen sei, daß die gute Konstanz der Werte aus mittleren Jahren, die sich in der engen Häufung um einen Durchschnitt kundtut, schrittweise und schließlich bedeutend aufgehoben wird, indem ein Abfluß von Zahlen mittlerer Bereiche nach den — dann besser besetzten — Extremen hin statthat. An dieser Stelle möchten wir der Einschränkung gedenken, durch die eine engere Statistik nicht dieselbe Beweiskraft haben kann, wie eine reichliche. Wir möchten aber ferner sagen, daß Erwägungen, die sich mit der klinischen Kritik der Fälle befassen, hier ein lohnenderes Feld — inmitten mancher Unsicherheit — finden dürften. Trotzdem wird man unserer Statistik die ihr vindizierten, beweiskräftigen Schlußfolgerungen lassen. Mit steigendem Alter macht sich neben der Neigung zu extremen Werten in uneinheitlicher Statistik zweifellos und ganz erheblich das Auftreten höherer Zahlen für Gesamt-Rest-N, Ur+N usw. bemerkbar. Auch hier muß natürlich die experimentelle Reihenuntersuchung sowie die Parallele zwischen den ausgeschiedenen N-Stoffen des Harns, den retinierten des Blutes, endlich die spezialistische Betrachtung der Ursachen für niedere und hohe Ergebnisse (s. oben) im Nüchternblut in Erwägung gezogen werden. Zur besseren Veranschaulichung geben wir schematisierte Kurven, die die Rest-N- und Ur+N-Befunde in Staffeln enthalten. Auch in jüngeren und jüngsten Lebensabschnitten macht sich die Neigung zur Inkonstanz gewisser Werte bemerkbar. In der Altersfrage bleibt manches problematisch.

Was nun die Zusammenstellung der Kurven nach den absoluten Zahlen der Rest-N-Skala bzw. nach den Prozenten der diesen Bereichen zufallenden Treffergebnisse angeht, so hat ein solches Verfahren natürlich immer viel Zwang an sich, der auf die aktuellen Bilder wirken muß, und der

deren Feinheiten zum Teil verwischen kann. Besonders ist das hier der Fall darum, weil nicht einzelne Werte, sondern Intervalle der Skala für



Tafel A.



Tafel B.

die Rest-N-Zahlen gewählt werden mußten, die nur im Mittelbereich ziemlich weit gesteckt werden durften. So ist die Stufe 20,0—25,0 mg Ge-

samt-Rest-N nahe dem oberen Werte reich besetzt und dabei trotzdem vieldeutiger. Manche nur unwesentlich höheren Befunde werden über die Schranke hinüber gerissen. Daher werden die mittleren Altersklassen 5, 6, 7, 8, d. h. männliche Individuen von 15—50 Jahren, zusammengezogen zur Kurve 1; Kurve 2 sind die Klassen 9 und 10 (50—70 Jahre); Kurve 3 die Klassen 11 und 12 (70 Jahre und mehr). Die Trefferprozente sind, soweit tunlich, gegeneinander verrechnet. Die Tafel A umfaßt die Kurven 1, 2, 3 für den Gesamtreststickstoff, die Tafel B beschäftigt sich mit einer anders orientierten Skala für den Stickstoff der Harnstofffraktion. Erwägungen über diese würden ähnlich sein wie für Tafel A.

Beide Kurventafeln ergeben das textlich beschriebene Resultat. Sie zeigen — auch im Rahmen der Wiedergabe — die Verteilung von Rest-N-Befunden auf die Stufen und erweisen die Tatsache, daß beide Größen mit steigendem Lebensalter in höheren Zahlen angereichert vorkommen können. Das gleiche ließe sich für die Harnstoff-N-Prozente der Rest-N usw. durchführen. In Rücksicht auf diese teils momentan weniger wichtigen, teils in Tabellen und Text ausreichend beschriebenen Erscheinungen ist festzustellen, daß der Aminosäure-N (Bang) usw. im großen und ganzen praktisch annähernd gleich bleibt.

Die Grenzen unserer Erkenntnis sind mit den Methoden gegeben, nicht nur der objektiveren Leistung an sich, sondern mit ihrer mehr oder minder breiten Anwendbarkeit. Erst diese schafft die Möglichkeit zu soliden Unterlagen auf breiter Basis. Ihr sind jedoch dafür gewisse, sonstige (makrochemische) Fähigkeiten versagt. Sie bedarf ferner der Ergänzung durch nicht eigentlich mikrochemische Verfahren, deren Parallelbenutzung im gleichen Umfange nicht möglich zu sein pflegt. Schwierigere Fragen sind wie erörtert (Reihenuntersuchung usw.), nur mit kleinsten Blutmengen aufzurollen und z. T. zu lösen. Doch ist mit der Ausdehnung der echten Mikrochemie auf die Analyse von Kreatinin und Harnsäure zu rechnen. Unsere Ergebnisse fußen auf der Verwendung je einer der leistungsfähigsten (der jeweils besten) Methode ohne gleichzeitige Gegenüberstellung zu Wertausdrücken anderer. Doch sind für alle genügende Unterlagen aus Vergleichsuntersuchungen, z. T. nach eigenen und fremden Erfahrungen, vorhanden, die in der Methodologie der Rest-N-Forschung zu erörtern sein werden. Die Literatur findet sich fast völlig in den Mitteilungen (I—VI) über die Einzelabschnitte unserer Arbeit. Weiter ist die Erkenntnis begrenzt durch Art und Form der Darstellung direkt gewonnener Resultate. Von Einfluß sind Skalen, Klassen, Schemata, Zusammenziehung und Verrechnung. Störungen und Unklarheiten sollten durch faktische Bilder für die Chemie des Rest-

N-Gebietes nach detaillierten Vollanalysen im ganzen Umfange des Vorkommens behoben werden. Die spätere Weiterführung wird (im geringen Grade) mit Gegenüberstellung chemischer Blutbilder für den Rest-N von Serum, Körperchen, Vollblut arbeiten müssen, in höherem Maße cytologische, physikalisch-chemische sowie rein chemische Methoden anwenden, da doch so viele wechselseitige Verknüpfungen geboten sind, die förderlichen Einblick gewähren. Bisher liegen nach diesen Richtungen im Dienste der »Normalien« des Nichteiweißstickstoffes, der seinerseits gegen die kolloide Fraktion zu verrechnen ist, nur allererste Anläufe, kaum feste Resultate vor. Aus solchem Vorgehen werden Pathologie und klinische Diagnostik neben systematischen und beschreibenden Zielen wie der eigentlichen und pathologischen Physiologie in gleichem Grade Nutzen ziehen.

Die Beschaffung, Charakterisierung und Analyse des Materiales setzte eine umfangreiche Mitarbeit voraus. Es mußten 1200 Fälle mikrochemisch, wie benannt, untersucht werden. Von diesen konnten nach Ausmusterung 700 in die Statistik Aufnahme finden. Ein recht ansehnlicher Ausschnitt war der Prüfung auf Kreatinin und Kreatin, auf Harnsäure und Ammoniak, auf Aminosäurestickstoff, zu unterwerfen. Zusammengehalten mit den sonstigen Aufgaben hämatologischer, serologischer oder urologischer Art ergab sich, wie geschildert, ein reiches Programm.

Für die stets liebenswürdige Förderung durch freundliche Zuweisung charakterisierten Materiales ist Verfasser dem Direktor und den leitenden Ärzten dieses Hauses, ferner besonders den Herren Sekundärärzten Dr. Knack und Dr. Querner, ebenda, zu großem Danke verpflichtet. Ein gleiches gilt übrigens von Oberärzten anderer hiesiger Anstalten und Lazarette, von vielen freiwilligen Helfern, von beratenden Ärzten hiesiger Sportvereine, von vielen Mitgliedern dieser Kreise. Bei der analytischen Aufarbeitung der Eingänge wurde ich eifrig und sachgemäß von den technischen Hilfskräften des Laboratoriums auch zu dem vorliegenden Zwecke unterstützt.

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Graz.

Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Kalziumwirkung.

III. Mitteilung.

Von

O. Loewi.

(Mit 11 Kurven.)

In der I. Mitteilung über diesen Gegenstand (von Konschegg 1) wurde gezeigt, daß der Herzstillstand, der als Folge kalziumfreier Speisung auftritt, durch Strophanthin behoben wird. In der II. Mitteilung (Loewi 2) wurde u. a. nachgewiesen, daß die Möglichkeit dieser Wiederbelebung an die Gegenwart von Kalzium im Herzen geknüpft ist, und in hohem Maße wahrscheinlich gemacht, daß das Wesen der wichtigsten Strophanthinwirkungen in Sensibilisierung des Herzens für Kalzium besteht. Inzwischen wurde in Bestätigung und Erweiterung dieser Befunde von v. Weizsäcker (14) gefunden, daß wesentlich nur Schädigungen der Herztätigkeit infolge Kalziummangels durch Strophanthin behoben werden, und daß eigentliche Digitaliskörper, z. B. Gitalin, ebenso wirken wie Strophanthin.

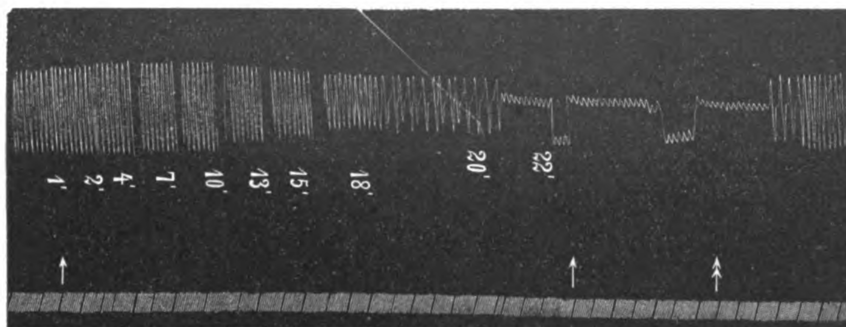
Die vorliegende Mitteilung bringt die Ergebnisse von Untersuchungen, die sich zur Aufgabe machten, teils die früher gewonnenen Ergebnisse weiter zu stützen, teils einen etwaigen Parallelismus mit Kalziumwirkungen bei den bisher daraufhin nicht untersuchten Digitaliswirkungen festzustellen.

Der diastolische Stillstand.

Von zahlreichen Beobachtern (vgl. Winterberg 4) wurde beschrieben, daß bei Anwendung von Digitaliskonzentrationen, die geringer sind als die zum systolischen Stillstand führenden, Stillstand

in diastolischer Stellung des Herzens eintritt, und zwar kommt dieser Stillstand derart zustande, daß die Ventrikelpulse kaum kleiner aber immer seltener werden bis sie ganz aufhören; sehr häufig sind bis zum endlichen Eintritt des Stillstandes Perioden von verschiedenartigsten Rhythmusstörungen eingeschaltet; sie sind der Ausdruck chronotroper und dromotroper Digitaliswirkungen (vgl. Winterberg a. a. O.). Da das Herz beim Stillstand mechanisch noch gut erregbar ist, so stellt der Stillstand wohl nur den höchsten Grad der eben genannten Störungen dar (Winterberg a. a. O.). Bereits in der II. Mitteilung war darauf hingewiesen worden, daß nach Erscheinungsweise und Ursache analoge Störungen auch die Kalziumvergiftung charakterisieren. Es war nunmehr nur noch zu untersuchen, ob auch beim Zustandekommen des in Rede stehenden Digitalisstillstandes Kalzium ausschlaggebend beteiligt ist. Wenn dem so ist, muß er sich durch Herabminderung des Kalziumgehaltes der Ringerlösung beheben lassen[1]).

Das ist in der Tat der Fall (s. Kurve 1): sowohl die dem Ventrikelstillstand vorangehenden Rhythmusstörungen als auch der Stillstand



Kurve 1. ↑ Ringer + 0,02 mg Strophanthin im Kubikzentimeter. ↟ Ringer mit 0,001 % $CaCl_2$ + 0,02 mg Strophanthin im Kubikzentimeter.

selbst lassen sich durch Entfernung oder oft auch nur Herabminderung des normalen Kalziumgehaltes der Ringerflüssigkeit auf z. B. $^1/_{10}$ bei gleichbleibender Strophanthinkonzentration aufheben, und es tritt nach wenigen Sekunden völlig regelmäßige Schlagfolge wieder ein. Ringerlösung führt dann wieder zum Stillstand usw.

Es sind also auch diese Digitaliswirkungen wohl als Kalziumwirkungen aufzufassen.

1) Die benützte Methodik ist die gleiche wie in der früheren Mitteilung. Es wurde ausschließlich an ungarischen Eskulenten gearbeitet.

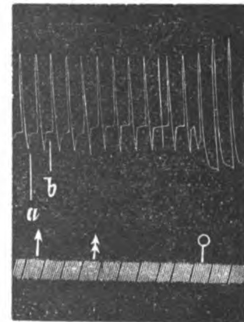
Der negativ-inotrope Stillstand.

Straub (5) und nach ihm Hartung (6) und Clark (7) haben noch eine andere Art von Stillstand beschrieben als Wirkung von Strophanthinkonzentrationen, die niedriger sind als die zum maximalen systolischen Stillstand führen. Dabei sinken allmählich die systolischen Gipfelpunkte ab, die diastolischen Fußpunkte steigen, wenn auch oft nur wenig und vorübergehend; es werden mit anderen Worten die Pulse immer kleiner, schließlich tritt völliger oder fast völliger Stillstand ein in verschiedenen Höhen zwischen der normalen systolischen Gipfel- und diastolischen Fußlinie, und zwar je niedriger die Konzentration um so näher der letzteren. Straub hält diese Stillstände dem maximalen systolischen Stillstand für wesensgleich; er schreibt, »daß der Prozeß, der dem endlichen Stillstand zugrunde liegt, auch dann vor sich geht, wenn es nicht zur Ausbildung eines typischen, systolischen Stillstandes kommt«. Ferner: »Es zeigt sich aber auch, daß nur die starken Vergiftungen so rasch verlaufen, daß die tonische Kontraktur bis auf Gipfelhöhe der Normalsystole rückt; bei Vergiftungen geringerer Intensität wird auch eine Verminderung der Hubhöhen bemerkbar. Diese letztere Erscheinung kann bei geeigneter Dosierung derart überwiegen, daß schließlich die Hubhöhe Null erreicht wird, und das ist dann der sogenannte diastolische Stillstand. Nach der Nomenklatur ist dieser Stillstand die Folge einer maximal gewordenen negativ-inotropen Wirkung. Damit dürfte der diastolische Stillstand als Erscheinung sui generis erledigt sein.«

In eigenen sehr zahlreichen Versuchen, die mit g-Strophanthin (Hillringhaus und Heilmann), Strophanthin. cryst. Merck und Strophanthin Böhringer angestellt wurden, trat bei Anwendung von niedrigeren Konzentrationen als den deutlich systolischen Stillstand bewirkenden entweder der im vorigen Abschnitt beschriebene Stillstand ein oder — und zwar nach erheblich längerer Zeit als bei Straub und Hartung — wie bei diesen eine allmähliche Abnahme von Systole und Diastole, so daß schließlich eine Mittelstellung, öfters auch eine mehr nach der diastolischen Fußlinie hinneigende, erreicht wurde; einen völligen Stillstand mit Stellung des Hebels in der Höhe der diastolischen Fußlinie sah ich innerhalb der Beobachtungsdauer — nie mehr als 2 Stunden — nicht.

Die genaue Beobachtung des Herzens durch das Auge ergab, daß auch dann, wenn der Hebel schon fast ganz zur diastolischen Fußlinie abgesunken war, das Herz nie durch Füllung ausgedehnt war, wie auf der Höhe einer normalen Diastole, sondern fast leer

und ausgezogen[1]). Danach scheint auch nach kleinen Gaben nicht ein eigentlich diastolischer Stillstand, vielmehr eine Kontraktur zustande zu kommen, wie sie sich übrigens in Text und Bild auch bei Straub, Hartung und Clark mindestens andeutungsweise immer findet. Bei Benützung der Hebelschreibung wird diese positiv tonotrope Wirkung aber verdeckt, und bei bloßer Betrachtung der Kurve kann sie geradezu als diastolische Wirkung imponieren. Die Erklärung ist offenbar folgende: Schon nach der maximalen systolischen Kontraktur sinkt durch das dehnende Hebelgewicht der Schreibhebel allmählich bis fast zur diastolischen Grundlinie ab (vgl. auch Hedbom 13). Erst recht muß sich diese Dehnung bei weniger fester Kontraktur infolge Anwendung geringerer Strophanthinkonzentrationen geltend machen. Zur Dehnung durch das ziehende Hebelgewicht kommt aber noch die Dehnung durch Druck, nämlich den der Füllung. Beim normalen, mit Ringer gespeisten Herzen halten sich die Fußpunkte in gleicher Höhe, ob das Herz leer ist oder gefüllt. Wenn wir andererseits ein z. B. durch Kalziummangel oder Narkotika diastolisch erschlafftes, d. i. negativ tonotrop beeinflußtes Herz entleeren, so sinkt der Hebel ab; es erklärt sich dies daraus, daß die Spitze des völlig erschlafften Herzens bei Füllung infolge allseitiger Ausdehnung des Herzens durch diese etwas höher rückt als bei Entleerung. Eine lehrreiche Illustration hierzu liefert Kurve 2, eine Kurve bei infolge Kalziummangels diastolisch erschlafftem, langsam schlagendem Herzen wiedergebend; nach der Kontraktion erschlafft das mit 1 ccm gefüllte Herz (tiefster Punkt *a* der Einzel-

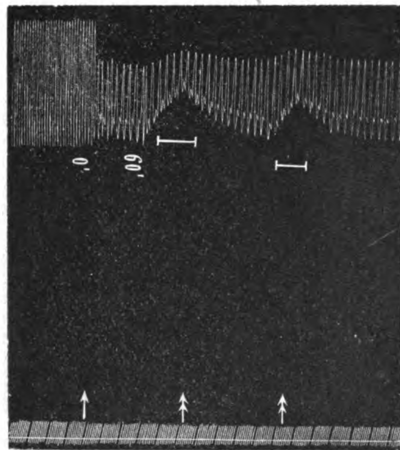


Kurve 2. ↑ Füllung mit 1 ccm. ↟ Füllung mit 2 ccm. ♀ Entleerung.

1) Zahlreiche Versuche, diese Wirkungen kleiner Gaben plethysmographisch darzustellen, scheiterten daran, daß im Stadium der Kontraktur der Vorhof sich meist mehr oder weniger bläht, so daß das Verhalten des Ventrikels dadurch in wechselndem Maße verdeckt sein kann. Auch Versuche mit Abbindung des Vorhofs und solche mittels der von O. Frank (16) angegebenen Methode, die Atriumvolumschwankungen durch einen »Verband« um das Atrium auszuschalten, führten nicht zum Ziel; in beiden Fällen traten Rhythmusstörungen ein, die bekanntlich den Kontraktionsgrad wesentlich beeinflussen. Ich führe diese mißlungenen Versuche an gewissermaßen als Entschuldigung dafür, daß ich Schlüsse aus der bloßen Beobachtung mittels des Auges ziehe, einer Methode, die, wie mir scheinen will, sehr zu Unrecht und oft auch zu großem Schaden durch die rein graphische zu sehr in den Hintergrund gedrängt ist, obwohl gerade feinere Änderungen der Kontraktionsart bis jetzt wenigstens nur vom Auge direkt beobachtet werden können.

kontraktionskurve); dann füllt es sich allmählich, wobei die Kurve ansteigt (*b*); dieser Teil der Kurve rückt höher bei (auf 2 ccm) erhöhter Füllung (↟); nach Entleerung des Herzens (⚲) fällt natürlich dieser Anstieg ganz weg und die Fußpunkte sinken.

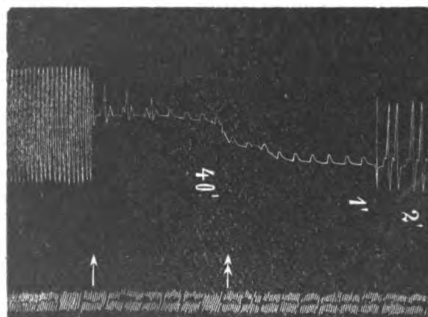
Ganz anders als das normale oder das negativ-tonotrop beeinflußte verhält sich zumeist das mit kleinen, nicht maximal kontrakturierenden Strophanthingaben behandelte Herz; hier steigen vom Moment der Entleerung des Inhaltes an die Fußpunkte immer mehr an (Kurve 3), mitunter bis sie den höchsten systolischen Punkt erreicht haben. Es besteht also während der Digitaliswirkung neben der Kontrakturwirkung eine besondere Dehnbarkeit durch den Druck des Inhalts; wesentlich durch ihn, also passiv, kommt die diastolische Ausdehnung des Herzens zustande, die beim normalen Herzen Folge primärer Erschlaffung des Herzens ist und daher auch beim leeren Herzen unvermindert eintritt. Bei fortschreitender Intensität der Digitaliswirkung siegt schließlich die Kontraktur- über die Dehnungswirkung, welch letztere daher nur bei schwachen, nicht oder wenig kontrakturierenden Dosen oder im Stadium vor der Ausbildung der Kontraktur oder bei Rückgang der Wirkung infolge Auswaschung in die Erscheinung tritt. Wir haben es bei der hier geschilderten Dehnbarkeitssteigerung offenbar mit der gleichen, nur graduell verschiedenen Erscheinung zu tun, wie sie bekanntlich Schmiedeberg (11) bei Anwendung von hohem Druck nach Eintritt des vollständigen systolischen Stillstandes beobachtet hat. Ist nach all dem verständlich, weshalb nach niedrigen Konzentrationen die diastolischen Fußpunkte trotz bestehender Kontraktur nicht merklich über die normale diastolische Fußlinie rücken, so bedarf noch die Erscheinung der Erörterung, daß nach niedrigeren Konzentrationen die systolischen Erhebungen an Höhe abnehmen. Diese Erscheinung als eine primäre negativ-inotrope niedriger Digitaliskonzentrationen aufzufassen ist wohl kaum angängig mit Rücksicht auf die positiv-inotrope Wirkung höherer Digitaliskonzentrationen. Es dürften vielmehr die niedrigen Systolen zwanglos als Kontrakturfolge zu betrachten sein, und zwar in dem Sinn, daß die chemischen Bedingungen der Kontraktur die



Kurve 3. ↑ Ringer + 0,003 mg Strophanthin in 1 ccm. ⊢⊣ Entleerung. ↟ Füllung.

Systole hindern; Rohde (8) hat nachgewiesen, daß während der Kontraktur die Dissimilation hochgradig gesteigert ist; wir wissen aber, daß durch diesen Zustand die Größe der systolischen Kontraktionen immer beeinträchtigt wird.

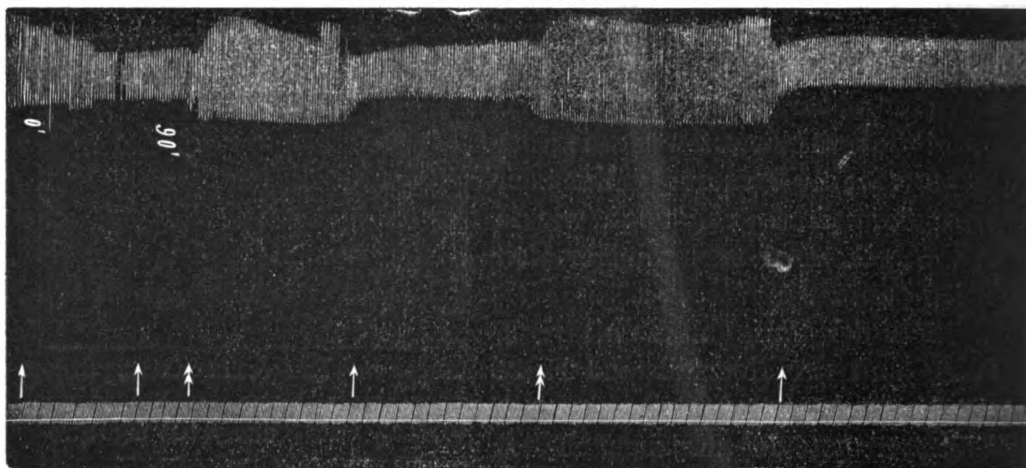
Diese Annahme ist aber auch direkter Prüfung zugänglich. Nachgewiesenermaßen (Loewi 2) ist die Kontraktur Folge von Ca-Sensibilisierung und läßt sich durch Verminderung des Ca-Gehaltes der Ringerlösung beheben. In Ergänzung der in der II. Mitteilung gebrachten Illustrationen hierzu zeigt Kurve 4 in besonders lehrreicher Weise, daß die primäre Wirkung der Kalziumverminderung in Aufhebung der Kontraktur besteht; es war hier 40 Minuten nach der Vergiftung der Stillstand durch eine Vereinigung von Kontraktur und negativer Dromotropie zustande gekommen; Einfüllung von Ringer mit auf $^1/_{10}$ herabgesetztem Kalziumgehalt behebt momentan nur die Kontraktur (↟); die Wiederherstellung der Vorhofventrikelleitung folgt, wie in der Regel, erst nach einiger Zeit (2 Minuten).



Kurve 4. ↑ Ringer mit 0,005 mg Strophanthin in 1 ccm. ↟ Ringer mit 0,001 % $CaCl_2$ und 0,005 mg Strophanthin in 1 ccm.

Für den Fall, daß die niedrigen Pulse und der Herzstillstand Folge von Kontraktur sind, muß sich durch Herabsetzung des Kalziumgehaltes der Speiseflüssigkeit diese ebenfalls beheben lassen und müssen die Kontraktionen wieder an Größe zunehmen. In der Tat (vgl. Kurve 5): Entleert man ein mit kleinsten wirksamen Strophanthindosen behandeltes Herz im Stadium, da die Systolen bereits sehr niedrig geworden sind (in Kurve 5 nach 90 Minuten) und füllt statt der das Strophanthin haltenden normalen Ringerlösung solche strophanthinhaltige ein, die nur $^1/_{10}$ des Kalziums der normalen enthält (↟), so erholt sich das Herz vollständig; Diastole und Systole werden so ausgiebig wie vor der Strophanthinbehandlung. Normale Ringerlösung wirkt dann wieder negativ-inotrop, und so kann man beliebig häufig vergiften mit Ringer und entgiften mit kalziumarmem Ringer. Dasselbe Bild beobachtet man, wenn man zunächst mittels größerer Strophanthindose das Herz in systolische Kontraktur versetzt hat und nunmehr zwecks Auswaschung des Strophanthins strophanthinfreien normalen und kalziumarmen Ringer abwechselnd einwirken läßt. Aus diesen Versuchen geht unzweideutig hervor, daß die negativ-inotropen Er-

scheinungen durch Kalzium in der Konzentration der Ringerlösung bedingt sind. Nicht entschieden ist damit allerdings, ob das Kalzium nur eine Bedingung jeder negativ-inotropen Strophanthinwirkung darstellt, oder ob die negativ-inotropen Erscheinungen Folge einer Kalziumwirkung sind und dem Strophanthin nur eine für Kalzium sensibilisierende Rolle zukommt. Nach allem was wir in der früheren Mitteilung erfahren haben, ist letztere Auffassung die viel wahrscheinlichere. Sie erhält eine besondere Stütze dadurch, daß ebenso wie hier auch nach Vergiftung des Herzens mit großen Kalziumdosen negativ-inotrope Erscheinungen eintreten und diese in gleicher Weise durch Herabsetzung des Kalziumgehaltes behoben werden. Es soll



Kurve 5. ↑ Ringer mit 0,001 mg Strophanthin in 1 ccm. ‡ Ringer mit 0,001 % $CaCl_2$ und 0,001 mg Strophanthin in 1 ccm.

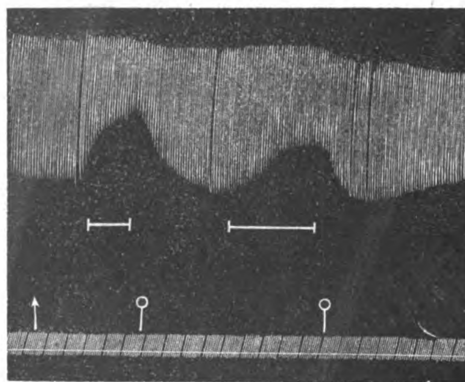
nicht in Abrede gestellt werden, daß auch Digitalisstillstände bei primär negativer Tonotropie und Inotropie zustande kommen können. Wir haben sie in mehr als 100 Versuchen nicht beobachtet.

Die Vergrößerung der Diastole und die Dehnbarkeitsänderung des Herzens.

Es wurden nunmehr sämtliche Digitalisherzwirkungen mit den analogen des Kalziums verglichen mit Ausnahme der diastolevergrößernden, die in den Schilderungen der klassischen Digitaliswirkung eine verhältnismäßig große Rolle spielt. Dabei ist aber bis heute noch nicht über jeden Zweifel erhaben festgestellt, ob die Vergrößerung der Diastole Ausdruck einer Wirkung der Digitalis aufs Herz im Sinne einer primären Steigerung der Erschlaffungsfähigkeit oder Dehnbarkeit oder aber sekundär Folge der fast regel-

mäßigen Pulsverlangsamung ist. Bei genauer Durchsicht der Literatur fanden jedenfalls Winterberg (a. a. O.) und ich selbst nur in einigen wenigen Versuchen von Gottlieb und Magnus (3) am isolierten Säugerherz Vergrößerung der Diastole sogar bei gleichzeitiger Pulsbeschleunigung; vorausgesetzt, daß nicht infolge rascherer Zusammenziehung und Erschlaffung Hebelschleuderung diese vortäuschte, wäre damit ihr Vorkommen, und zwar beim Säuger als primäre Wirkung, nachgewiesen. In allen anderen Versuchen, namentlich den zahlreichen am Froschherzen, auch solchen, die mit minimaler Hebelbelastung ausgeführt wurden, tritt diese Wirkung überhaupt nicht in Erscheinung oder es besteht dabei gleichzeitig Pulsverlangsamung, so daß der Schluß auf ihre primäre Entstehung nicht bewiesen ist[1]).

Trotzdem soll ihr Vorkommen nicht in Abrede gestellt werden, zumal durch frühere Untersuchungen (Durdufi 17) und die vorliegende (s. vorigen Abschnitt) Erscheinungen aufgedeckt wurden, die das Vorkommen einer von der Pulsverlangsamung unabhängigen, diastolevergrößernden Wirkung der Digitalis nämlich infolge primärer größerer Dehnbarkeit des Herzens im Digitaliszustand durch Druck und Zug ohne weiteres verständlich machen würden. Da, wie wir sahen, die Vergrößerung der Diastole unter Digitaliswirkung auch nicht annähernd regelmäßig zur Darstellung gebracht werden kann, konnte ich auch von der Prüfung, ob bei Kalzium analoge Verhältnisse vorliegen, nichts erwarten, mußte mich vielmehr auf die Prüfung beschränken, ob ebenso, wie unter der Bedingung der Digitaliswirkung (s. vorigen Abschnitt), so auch unter der der gesteigerten Kalziumwirkung, Dehnbarkeit des Herzens durch den Inhaltdruck sich nachweisen läßt.



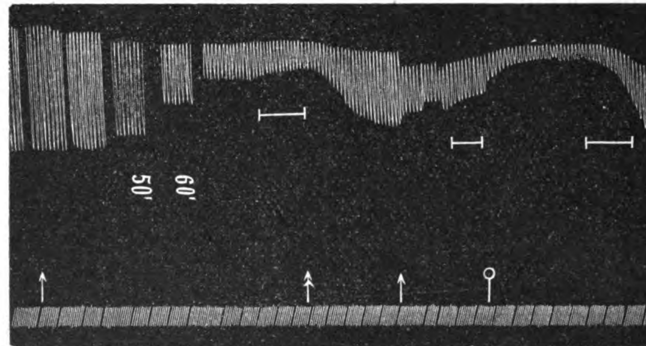
Kurve 6. ↑ Ringer mit 0,15 % $CaCl_2$. ⊢⊣ Entleerung. ♀ Füllung.

1) Die Verlangsamung ist bekanntlich beim Säuger wesentlich Folge zentraler Vaguswirkung der Digitalis, beim Frosch peripheren Ursprungs. Im Zusammenhang mit der uns hier beschäftigenden Frage ist der Nachweis von Interesse, daß die Pulsverlangsamung durch Kalzium beim Säuger (Rutkewitsch 15) einer-, beim Frosch andererseits in gleicher Weise wie die Digitalisverlangsamung zustande kommt.

Kurve 6 zeigt in der Tat eine ganz analoge Kurve wie die frühere Kurve 3. Es läßt sich also auch durch Kalziumvergiftung unter Umständen ebenso wie durch Strophanthinvergiftung größere Dehnbarkeit herstellen.

Weiteres über die Beziehungen zwischen Kalium- und Strophanthinwirkung.

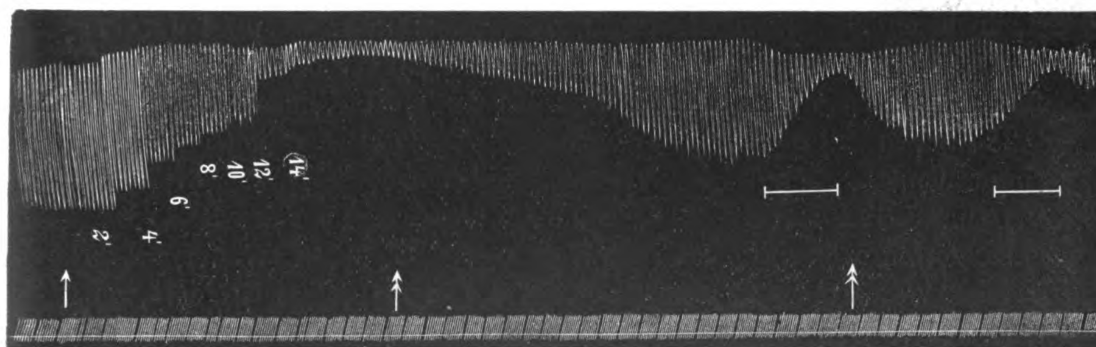
Ebenso wie gegenüber dem Kalzium, wurde in der I. Mitteilung (v. Konschegg 1) auch gegenüber dem Strophanthin eine antagonistische Wirkung von Kalium entdeckt; damals wurde allerdings nur untersucht, ob und inwieweit sich der Kaliumstillstand des Herzens durch Strophanthin und umgekehrt der bei Ca-freier Durchspülung eintretende Strophanthinstillstand durch Kalium beheben



Kurve 7. ↑ Ringer mit 0,005 mg Strophanthin in 1 ccm. ‡ Ringer mit 0,001% $CaCl_2$ + Strophanthin wie oben. ♀ Ringer mit 0,02% (statt 0,01%) KCl + Strophanthin wie oben. ⊢⊣ Leerzustand.

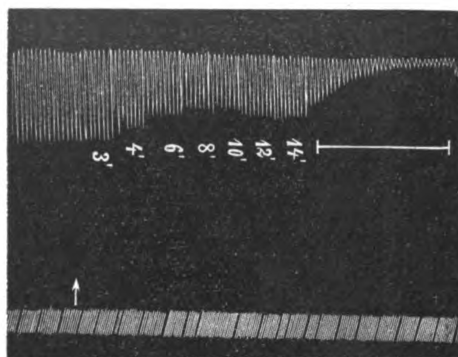
lasse, und inwieweit sich die Zeit des Eintritts des Stillstandes durch Kalium bzw. Strophanthin beeinflussen lasse. Ich untersuchte nunmehr, ob sich der systolische Strophanthinstillstand durch Steigerung des Kaliumgehaltes der Ringerlösung beheben lasse. Dies ist keineswegs der Fall; im Gegenteil: da, wo der systolische Stillstand nicht völlig in der Höhe der normalen systolischen Gipfelpunkte eintritt, wird er nachträglich durch Steigerung des Kaliumgehaltes der Ringerlösung sogar auf diese gehoben. Viel deutlicher tritt aber diese kontraktursteigernde Wirkung des Kaliums zutage, wenn die Strophanthinwirkung in Ringer nicht fast maximal ist, wie im eben angegebenen Versuch, sei es, daß bei Anwendung kontrakturierender Strophanthindosen die maximale systolische Kontraktur noch nicht erreicht, oder daß die erreichte infolge wiederholten Auswaschens im Abklingen begriffen ist (Kurve 7), oder daß überhaupt kaum kontrakturierende

Strophanthindosen angewandt wurden; in all diesen Fällen steigen nach Zugabe von auch geringen Kaliummengen — meist wurde die Ringerkonzentration nur auf das Doppelte, d. i. 0,02 %, gesteigert — momentan die Fußpunkte, oft auch die Gipfelpunkte der Kurve. Es wirkt die Zugabe von Kalium deutlich kontraktursteigernd. Danach mußte angenommen werden, daß auch an der Kontraktur, die auf-



Kurve 8. ↑ Ringer mit 0,02 mg Strophanthin. ↟ Ringer ohne Kalium. ⊢⊣ Leerzustand.

tritt, wenn in üblicher Weise Strophanthin in Ringer zur Anwendung gelangt, das Kalium des Ringers mitbeteiligt ist. Dies zu prüfen wurden verschiedene Wege eingeschlagen. Zunächst wurde versucht, die in Strophanthin-Ringer eingetretene Kontraktur zu vermindern dadurch, daß kaliumfreier strophanthinhaltiger Ringer eingefüllt wurde. In der Tat senkt sich die Kurve sehr rasch und die Diastolen werden viel größer (Kurve 8). In diesem Zustand wirkt Entleerung des Herzens ganz besonders kontrakturfördernd (s. unten). In weiteren Versuchen



Kurve 9. ↑ Ringer ohne Kalium + 0,02 mg Strophanthin. ⊢⊣ Leerzustand.

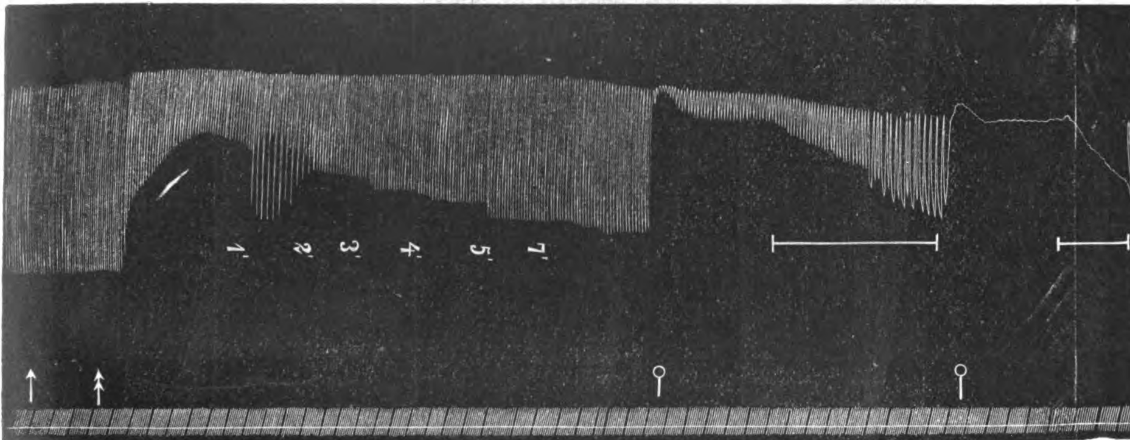
wurde von vornherein Strophanthin statt in Ringer in kaliumfreiem Ringer gegeben; die Kontraktur trat viel später und unvollständiger ein (Kurve 9, vgl. dazu auch Kurve 8). Auch unter dieser Bedingung wirkt Entleerung ganz besonders kontrakturierend (Erklärung s. unten). Es hat also in der Tat das Kalium des Ringer einen Anteil an der Strophanthinkontraktur. In diesem Zusammenhang verdient Erwähnung, daß nach Werschinins (9) Untersuchungen die Kon-

trakturwirkung des digitalisartig wirkenden Bariums in kalziumchlorid- und bikarbonathaltiger Kochsalzlösung nicht so hochgradig ist, wie in Ringerlösung (Kaliumgehalt!).

Für unsere ganze Auffassung vom Mechanismus der Digitaliswirkung war es nun von größter Bedeutung, festzustellen, ob diese sonderbare inverse Reaktion auf Kalium spezifisch ist für das Strophanthinherz oder ob sie sich auch ohne Strophanthin an Herzen nachweisen läßt, die mit hoher Kalziumkonzentration gespeist werden.

Speist man ein Herz längere Zeit mit Ringer ohne Kalium und fügt man nunmehr Kalium selbst bis zu einer Konzentration von 0,2 % zu, so tritt niemals auch nur eine Andeutung von Kontraktur ein, sondern nur immer die bekannte negativ-inotrope Wirkung eventuell bis zum Stillstand. Anders, wenn man von einer über die des Ringer gesteigerten Konzentration des Kalziums ausgeht. Hierüber liegen bereits verwertbare Beobachtungen vor von Burridge (10) und von Böhm (12). Burridge beobachtete, daß nach Vorbehandlung eines Herzens mit einer 0,16 %igen Kalziumchloridlösung 0,2 %ige Kaliumchloridlösung Kontraktur erzeugt. Böhm prüfte den Einfluß, den gleichzeitige Steigerung des Gehaltes der Ringerlösung an Kalium und Kalzium ausübt. Er fand, daß bei Steigerung dieser beiden auf die 7fache Konzentration der normalen Ringerlösung momentan starke Kontraktur auftritt. Da diese Versuche mittels Durchspülung durchgeführt wurden, sind sie mit meinen Strophanthinversuchen nicht ohne weiteres vergleichbar. Auch kam es mir darauf an, festzustellen, ob etwa auch so niedrige Kaliumkonzentrationen — 0,02 %ige —, wie sie im Strophanthinversuch als kontrakturierend sich erwiesen hatten, auch ohne Strophanthin bei bloßer Gegenwart höherer Kalziumkonzentration ähnlich wirkten. Dementsprechend ließ ich Herzen zunächst in Ringerlösungen schlagen mit einem Gehalt an Kalziumchlorid von 0,02—0,16 %. Die Wirkung dieser Lösungen ist außerordentlich wechselnd, wie u. a. zuletzt Böhm angegeben hat. Zunächst reagiert auch bei Verwendung gleicher Konzentrationen jedes Herz anders. Aber auch beim gleichen Herzen treten die typischen Wirkungen nicht etwa in bestimmter Progression auf, vielmehr wechseln die Störungen des Rhythmus, der Kontraktionsgröße und des Tonus in nie vorher zu sagender Weise miteinander ab. Man hat den Eindruck, daß die einzelnen Wirkungen gegenseitig ihre Intensität beeinflussen. Die Unregelmäßigkeit ist geradezu typisch. Nur in betreff der uns hier zunächst allein interessierenden Tonussteigerung als Folge der Wirkung höherer Kalziumkonzentrationen läßt sich insofern eine gewisse Regelmäßigkeit feststellen, als sie, wenn

überhaupt, besonders im Anfang beim Übergang von normalem Ringer zu kalziumreichem Ringer eintritt und dann nach verhältnismäßig kurzer Zeit abklingt. Wechselt man in diesem Stadium die Füllung aus gegen eine solche, die bei gleichem Kalziumgehalt auch kaliumreicher ist als der normale Ringer, so ist die Wirkung verschieden je nach der Kalziumkonzentration, mit der das Herz vorbehandelt war; betrug sie weniger als 0,1 %, so tritt gewöhnlich, und zwar mit Kaliumkonzentrationen von 0,02—0,2 % die normale Kaliumwirkung, diastolische Erschlaffung, ein. Hat dagegen eine 0,1—0,16 % kalziumchloridhaltige Lösung auf das Herz eingewirkt, so wirkt die Zugabe von Kalium jedesmal kontrakturierend, und zwar ist die Höhe der Kontraktur abhängig von der Kaliumchloridkonzentration; eine

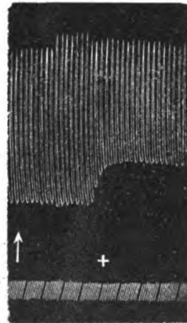


Kurve 10. ↑ Ringer. ‡ Ringer mit 0,15 % $CaCl_2$. ♀ Ringer mit 0,15 % $CaCl_2$ + 0,2 % KCl. ⊢ Entleerung.

Lösung mit 0,2 % macht fast maximale systolische Kontraktur (Kurve 10), geringere Konzentrationen geringere; aber auch noch die 0,02 %ige Lösung, die in unseren Strophanthinversuchen wirksam war, führt zu einer deutlichen Schrumpfung. Zur Illustration dienen Kurve 11a und b, die verschiedenen Versuchen entstammen. In Kurve 11a war mit Strophanthin, in Kurve 11b mit Ringer mit 0,15 % $CaCl_2$ vorbehandelt worden. Nicht nur in bezug auf die Intensität der Kontrakturwirkung äußert sich der Unterschied in der Wirkung der verschiedenen Kaliumkonzentrationen, sondern auch in bezug auf den Zeitpunkt des Eintritts nach Vorbehandlung mit den hohen Kalziumkonzentrationen; die höchste von uns angewandte Kaliumchloridkonzentration (0,2 %) wirkt sofort nach Einfüllung der 0,15 %igen $CaCl_2$-Lösung bzw. auch ohne vorgängige Kalziumbehandlung kontrakturierend, niedrigere Kaliumkonzentrationen erst, wenn

längere Zeit 0,15 % $CaCl_2$ aufs Herz eingewirkt hatte. Die Kaliumkontraktur ist mitunter dauernd, mitunter, nach Aussage des Hebels, vorübergehend. Tatsächlich handelt es sich in letzterem Fall mindestens nach Anwendung hoher Kaliumdosen um Weiterbestand der Kontraktur, verdeckt durch allmählich eintretende Dehnbarkeitssteigerung des Herzens. Den Bedingungen, die die verschiedene Dauer der Kontraktur bestimmen, nachzugehen, lag außerhalb des Rahmens dieser Untersuchung.

Aus den Versuchen geht hervor, daß in gleicher Weise, wie auf der Höhe der Digitaliswirkung, so auch bei Herzen, die unter der Wirkung hoher Kalziumkonzentrationen stehen, Kalium kontrakturierend wirkt, also umgekehrt wie in der Norm. In diesem Befund



Kurve 11a. ↑ Infolge Auswaschung abklingende Strophanthinwirkung in Ringer. + Ringer mit 0,02 % KCl.



Kurve 11b. ↑ Ringer mit 0,15 % $CaCl_2$. + Ringer mit 0,15 % $CaCl_2$ + 0,02 % KCl.

sehen wir eine ganz unerwartete, glänzende Bestätigung unserer Anschauung, daß Digitalis das Herz für Kalzium sensibilisiert, also bewirkt, daß niedrige Konzentrationen von Kalzium einen solchen Zustand herbeiführen, wie am normalen Herzen hohe.

Es fragt sich nun, wie die inverse Kaliumwirkung, sei es unter der Bedingung der Wirkung von Strophanthin, sei es unter der von hohen Kalziumkonzentrationen, aufzufassen ist. Burridge, der auch bei Fehlen von Kalzium mit sehr starken (0,5 %igen) Kaliumchloridlösungen allein Kontraktur erzeugte, hält auch die eben geschilderte für Kaliumkontraktur. Böhm hält die Kontraktur, die während Spülung mit Ringer mit 5- bis 7facher KCL und $CaCl_2$-Konzentration übrigens auch bei Durchspülung mit Ringer, in dem $CaCl_2$ auf das 5fache KCL aufs 10fache gesteigert war, sich erzielen läßt, für den Ausdruck einer nicht mehr kompensierbaren Kalziumwirkung. Mit

dieser Auffassung sind die Beobachtungen Böhms schwer vereinbar, wonach Durchspülung mit gleich hohen Ca-Konzentrationen aber ohne Kalium viel weniger stark kontrakturierten. Auch in unseren Versuchen trat eine Kontraktur in 0,15% $CaCl_2$-Lösung nicht oder nur vorübergehend (s. Kurve 10) auf, erst bei gleichzeitig gesteigertem Kaliumchloridgehalte wurde sie zur regelmäßigen Erscheinung. Danach könnte man immer noch annehmen, daß Kalzium allein unter besonderen Umständen nur eine Kontrakturbereitschaft setzt, die erst manifest wird bei Gegenwart von Kalium, welches unter diesen Umständen demnach scheinbar invers wirkt. Jedenfalls ist, wie wir sahen, eine gewisse Höhe von Kalziumgehalt notwendig für die Kontraktur; dementsprechend wirken auch Salze des Kaliums mit Kalzium fällenden Säuren als Oxalsäure usw. nicht kontrakturierend (Burridge).

Im folgenden können wir aber beweisen, daß es sich bei den beiden Kontrakturen um etwas ganz verschiedenes handelt, ja daß ihr Wesen gerade einander entgegengesetzt ist.

Wir haben oben gesehen, daß Dehnung durch Druck oder Zug die Digitalis- bzw. Kalziumkontraktur unter Umständen nicht oder weniger in Erscheinung treten läßt; erst Entleerung des Herzens macht sie manifest (vgl. Kurven 3, 6, 7, 8 und 9). Umgekehrt wird, wie Kurve 10 zeigt, die Kaliumkontraktur regelmäßig durch Druck des Inhaltes nicht nur nicht beeinträchtigt, sondern gesteigert, durch Entleerung des Inhaltes behoben, bzw. vermindert. Der Füllungsdruck wirkt also bei Gegenwart hoher Kaliumkonzentrationen, starke Kalziumwirkung (durch hohe Konzentration oder Digitalis) vorausgesetzt, entgegengesetzt wie bei alleiniger starker Kalziumwirkung (durch hohe Konzentration oder Digitalis), nämlich nicht nur nicht dehnend sondern sogar kontrakturierend. Wir haben also auch in diesem Fall nicht etwa, wie es a priori scheinen könnte, eine analoge, sondern entgegengesetzte Wirkung der beiden Kationen.

Die eben gemachten Feststellungen machen uns auch die mitgeteilten Beobachtungen verständlich, daß Digitalis in kaliumfreier Lösung viel weniger stark kontrakturiert (s. Kurve 9) als in Ringer (vgl. Kurve 8), bzw. daß eine Digitaliskontraktur durch kaliumfreien Ringer gelöst wird (Kurve 8): bei Kaliumgegenwart wird der Erfolg der dehnbarkeitssteigernden Digitaliswirkung vermindert durch die ihr unter der Bedingung gesteigerter Kalziumwirksamkeit entgegengesetzte Wirkung des Kaliums eine Druckkontraktur zu setzen. Fehlt, wie in den eben angeführten Versuchen, das Kalium, so kommt die Dehnbarkeitssteigerung allein oder hauptsächlich zur Geltung; Beweis

für die Richtigkeit dieser Erklärung ist die Tatsache, daß bei Druckentlastung (Entleerung) momentan die systolische Kontraktur sich entwickelt (Kurve 8 und 9).

Zusammenfassung der wesentlichsten Ergebnisse.

Es wurde untersucht, ob auch die bisher noch nicht daraufhin untersuchten Strophanthinwirkungen als Kalziumwirkungen aufzufassen sind.

1. Der negativ-dromotrope Digitalisstillstand ist Ausdruck einer gesteigerten Kalziumwirkung; er wird durch Verminderung des Kalziumgehaltes der Ringerlösung behoben.

2. Der sogenannte negativ-inotrope Digitalisstillstand ist Folge spezifisch gesteigerter Dehnbarkeit bei gleichzeitig schwacher Kontrakturwirkung. Letztere hindert das Zustandekommen normaler systolischer Kontraktionen. Auch dieser Stillstand wird durch Herabminderung des Kalziumgehaltes der Ringerlösung behoben. Die Steigerung der Dehnbarkeit läßt sich außer durch Digitalis auch durch Speisung mit hohen Kalziumkonzentrationen herstellen.

3. Im Stadium vorgerückter Digitaliswirkung führt Steigerung des Kaliumgehaltes der Ringerlösung zu Kontraktur. In ganz analoger Weise wirkt Kaliumsteigerung auch ohne Anwendung von Digitalis bei bloßer Gegenwart hoher Kalziumkonzentrationen kontrakturierend. Diese Kontrakturwirkung ist etwas ganz anderes als die Kalziumkontrakturwirkung: letztere wird durch Steigerung des Innendruckes ganz oder teilweise behoben, äußert sich daher am besten bei entleertem Herzen; die Kaliumkontraktur dagegen wird durch Drucksteigerung gefördert, durch Druckverminderung — Entleerung des Herzens — gehemmt.

Literatur.

1. v. Konschegg, Dieses Archiv Bd. 71, S. 251, 1913. — 2. Loewi, Ebenda Bd. 82, S. 131, 1917. — 3. Gottlieb und Magnus, Ebenda Bd. 51, S. 30, 1904. — 4. Winterberg, Hdb. d. Herz- u. Gefäßerkr., herausgeg. von Jagic bei Deuticke Bd. III, Teil II, S. 603 ff., 1914. — 5. Straub, Biochem. Zeitschr. Bd. 28, S. 392, 1910. — 6. Hartung, Dieses Archiv Bd. 69, S. 149, 1912. — 7. Clark, Journ. of pharmacol. Bd. 5, S. 215, 1914. — 8. Rohde und Ogawa, Dieses Archiv Bd. 69, S. 200, 1912. — 9. Werschinin, Ebenda Bd. 66, S. 191, 1911. — 10. Burridge, Quarterly journ. of physiol. Bd. 5, S. 347, 1912. — 12. Schmiedeberg, Beitr. z. Anat. u. Physiol., Festgabe für Carl Ludwig Hft. 1, S. 222, 1875. — 12. Böhm, Dieses Archiv Bd. 75, S. 230, 1913. — 13. Hedbom, Ebenda Bd. 45, S. 317, 1901. — 14. v. Weizsäcker, Ebenda Bd. 81, S. 247, 1917. — 15. Rutkewitsch, Pflügers Arch. Bd. 129, S. 487, 1909. — 16. Frank, Sitzgsber. Gesellsch. f. Morph. u. Phys. München Hft. II, 1897. — 17. Durdufi, Dieses Arch. Bd. 25, S. 441, 1889.

XVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über das Verhalten des Atropins im Organismus des Frosches.

Von

Dr. phil. et med. **W. F. v. Oettingen,**

Assistent des Instituts.

(Mit 3 Kurven.)

Über das rasche Verschwinden des Atropins aus dem Froschblut.

Es ist bisher nur in wenigen Fällen möglich gewesen, das Verschwinden hochwirksamer Alkaloide und Glykoside aus dem Blute quantitativ zu verfolgen. Falls dabei keine nennenswerte Zerstörung des Giftes im Blutplasma selbst stattfindet, ergibt sich aus solchen Feststellungen die Kurve der Aufnahmegeschwindigkeit in die Gewebe, die für den Mechanismus der Aufnahme der einzelnen Substanzen charakteristisch sein muß. Von diesem Gesichtspunkte aus sollte in den folgenden Versuchen das Verschwinden des Atropins aus dem Blute von Fröschen verfolgt werden.

Die notwendige Voraussetzung für die Durchführbarkeit derartiger Bestimmungen ist ein genügend großer Abstand zwischen der Giftkonzentration im Blute, welche ein Versuchstier noch erträgt, und der kleinsten Giftmenge, die sich noch annähernd quantitativ nachweisen läßt. So war für die Möglichkeit, die Verweildauer intravenös injizierten Adrenalins im Blute zu bestimmen[1]), die Empfindlichkeit überlebender Objekte für seinen biologischen Nachweis entscheidend. Andererseits war zur Feststellung der Aufnahmegeschwindigkeit von Digitalissubstanzen mit Hilfe des Froschherzens[2]) die Wahl eines recht widerstandsfähigen Versuchstieres, in dessen

---

1) **Ehrmann**, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 53, S. 97, 1905. Vgl. P. **Trendelenburg**, Ebenda Bd. 63, S. 161, 1910.

2) **Gottlieb**, Ebenda Bd. 82, S. 1, 1917.

Blutplasma das Mehrfache der an Temporariaherzen maximal wirksamen Giftkonzentration zirkulieren kann, maßgebend. Um das Schicksal des Atropins im Organismus in ähnlicher Weise zu verfolgen, ist der Frosch wegen seiner geringen Atropinempfindlichkeit ein geeignetes Versuchstier. Das Herz ist dabei das atropinempfindlichste Organ. Das isolierte Herz ist das geeignetste Testobjekt zum biologischen Nachweis, denn seine Empfindlichkeit für den Atropinnachweis läßt sich leicht in spezifischer Weise steigern, indem man den Hemmungsapparat vorher durch ein muskarinartiges Gift in Erregung versetzt und die Aufhebung des Hemmungsstillstandes zur biologischen Auswertung des Atropins benutzt, wie dies schon Fühner[1]) vorgeschlagen hat.

Die Widerstandsfähigkeit des Frosches gegenüber Atropin ist sehr groß. Willberg[2]) stellte in einer großen Reihe von Versuchen an verschiedenen Tieren fest, daß Hühner, weiße Ratten und Kaninchen sehr widerstandsfähig gegenüber Atropin sind und bei subkutaner Zufuhr Dosen von 0,75 bzw. 0,7 und 0,25 g pro Kilogramm Tier vertragen. Der Frosch erträgt noch höhere Dosen pro Kilogramm. Die Dosis tolerata bei subkutaner Injektion an Rana esculenta, die ich benutzte, beträgt bis 1,2 g pro Kilogramm; intravenös kann man bis 0,1—0,15 g pro Kilogramm injizieren, ohne daß der Herztod eintritt.

Zur biologischen Bestimmung im Froschserum machte ich das Eskulentenherz mit Hilfe von Azetylcholin für Atropin überempfindlich. Fühner[3]) und Reid Hunt[4]) haben den Azetylester des Cholins, dessen hohe Wirksamkeit am überlebenden Darm Guggenheimer und Löffler[5]) festgestellt hatten, zur biologischen Bestimmung des Cholins am Froschherzen benutzt, und Fühner[6]) hat gezeigt, daß die Wirkung des an diesem Objekt 100000mal stärker als Cholin wirksamen Azetylcholins am Froschherzen ähnlich wie die kleiner Mengen des synthetischen Muskarins[7]) (bzw. dem Salpetersäurecholinester nach Dale[8])) am Krötenherzen nach reichlicher Ausspülung so vollständig reversibel ist, daß eine Aichung der Empfindlichkeit

1) H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege S. 137, 1911.

2) Willberg, Biochem. Zeitschr. Bd. 66, S. 389—407, 1914.

3) H. Fühner, Ebenda Bd. 77, S. 408, 1916.

4) Reid Hunt, Journ. of Pharm. and exper. Ther. Bd. 7, S. 301, 1915.

5) Guggenheimer und Löffler, Biochem. Zeitschr. Bd. 74, S. 208, 1916.

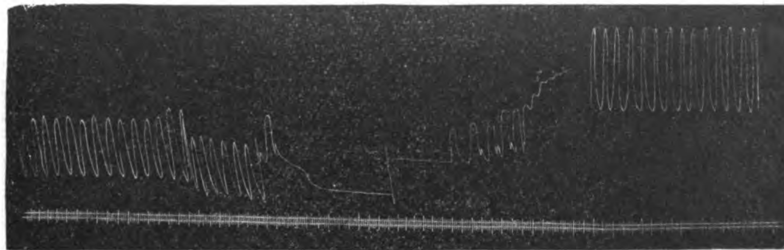
6) H. Fühner, vgl. oben.

7) Derselbe, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 59, S. 179, 1908.

8) Dale, vgl. Barger, The simples natural bases London 1914, S. 68.

des einzelnen Herzpräparates die Auswertung von Lösungen unbekannten Gehalts ermöglicht. Ich benutzte die Aufhebbarkeit dieser gut dosierbaren Hemmungswirkung durch Atropin zur biologischen Bestimmung desselben. Zunächst war zu diesem Zweck die von mir benutzte Azetylcholinlösung an den einzelnen Eskulentenherzen zu aichen und festzustellen, welche kleinste Atropinmenge dazu genügt, diejenige Menge Azetylcholin unwirksam zu machen, die noch dauernden Stillstand erzeugt, d. h. deren Entgiftung nicht mehr spontan erfolgen konnte.

Das isolierte Eskulentenherz wurde an einer gewöhnlichen Herzkanüle[1]) befestigt und in der von Fühner angegebenen Weise mit 0,5 ccm azetylcholinhaltiger Lösung vergiftet. Nach dem vollständigen Stillstande wurde diese Lösung sorgsam herauspipettiert und 0,5 ccm der gleichen Azetylcholinlösung, der die auf Atropin zu prüfende Flüssigkeit zugesetzt war, eingefüllt. Nach wenigen Sekunden pflegte bei einer hinreichend großen Dosis Atropin eine kräftige Aktion einzusetzen. Zunächst stellte ich fest, daß der Herzstillstand, der durch die kleinste noch wirksame Menge Azetylcholin[2]) bewirkt war, durch 0,0025 mg Atropin in 0,5 ccm Azetylcholinlösung gleicher Konzentration gelöst, prompt aufgehoben wurde, wie folgende Kurve zeigt, bei der die Herzbewegung plethysmographisch registriert wurde.



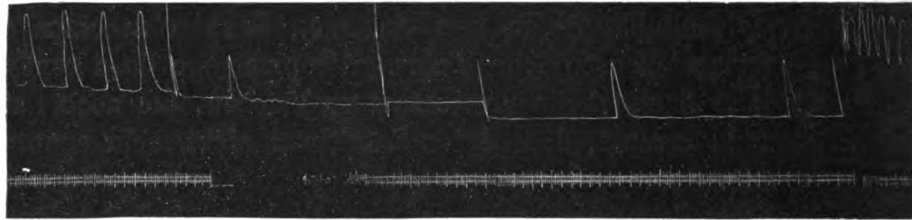
Kurve 1.

0,001 mg Atropin in gleicher Lösung bewirkten erst nach einigen Minuten einen Wiederbeginn, und noch kleinere Gaben (0,0005 mg)

1) H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien 1911, S. 127.

2) Dazu genügten 0,5 ccm einer Lösung 1 : 50 000 000—1 : 100 000 000 des Kahlbaumschen Präparates von salzsaurem Azetylcholin, das mir erst sehr spät zugänglich wurde, während von dem Azetylcholinchlorhydrat, das ich der Freundlichkeit der Chemischen Werke Grenzach verdanke, weit stärkere Konzentration notwendig war. Ich möchte an dieser Stelle den beiden Firmen, welche dem Institute ihre Präparate freundlichst überließen, verbindlichsten Dank aussprechen.

bewirkten lange Zeit äußerst langsame Pulse und erst sehr spät (nach 40 Minuten) vollständige Aufhebung der Azetylcholinwirkung, was folgende Kurve zeigt.



Kurve 2.

Es bleibt somit der Willkür überlassen, welchen Grad und welche Geschwindigkeit der antagonistischen Wirkung man als physiologisches Maß wählen will. Ich hielt es für das einwandfreieste, die sofortige und vollständige Aufhebung als Maßeinheit der Atropinwirkung zu benutzen; die Atropinmenge, welche einen dauernden Stillstand, der nach der eben dazu hinreichenden Azetylcholinmenge eingetreten ist, prompt aufhebt, bezeichne ich als Froschherzdosis (FHD); sie beträgt, wie gesagt, 0,0025 mg.

Der Versuch selbst verlief folgendermaßen: Nachdem das isolierte Herz durch eine Azetylcholinlösung zum Stillstand gebracht worden war, wurde diejenige Verdünnung des Atropinfroschserums ermittelt, die den Stillstand noch ebenso prompt aufhob, wie die Froschherzdosis reiner Atropinlösung in Azetylcholin. Dabei war dafür gesorgt, daß auch nach dem Zusatz des Atropinserums die Azetylcholinkonzentration die gleiche blieb wie zuvor. Zu diesem Zwecke verdünnte ich das zu prüfende Froschserum mit Azetylcholinlösung statt mit Ringer. Nachdem so die Menge Serum ermittelt war, die 0,0025 mg Atropin (eine FHD) enthielt, konnte die Gesamtmenge der im Froschserum enthaltenen FHD berechnet werden. Es ist jedoch nicht unbedingt notwendig, den Atropinversuch in azetylcholinhaltiger Lösung anzustellen. Zwar hebt, wie dies Fühner gezeigt hat, auch Auswaschen mit reiner Ringerlösung den Azetylcholinstillstand auf, doch ist der Typus dieser Aufhebung ein anderer als der nach Atropinzusatz in Ringer, insbesondere wenn man aus dem stillstehenden Herzen die Azetylcholinlösung nicht vollständig entfernt, sondern ihr nur die atropinhaltige Ringerlösung überschichtet. So ging ich unter Anwendung der bei R. Gottlieb[1]) abgebildeten Kanüle vor und bewerkstelligte hierbei die Mischung von

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 82, S. 1, 1917.

Herz und Kanüleninhalt immer durch dreimalige Kompression des den Herzplethysmographen mit dem Volumschreiber verbindenden Schlauches. Dadurch wird jeweils ein Teil des Herzinhaltes in die Kanüle verdrängt und eine einigermaßen gleichmäßige Mischung in den Versuchen herbeigeführt. Reine Ringerlösung bewirkt unter Einhaltung dieser Versuchsbedingungen erst in 15 Minuten Wiederbeginn der Herzaktion, die mit kleinsten Ausschlägen beginnt. 0,0025 mg Atropin dagegen hebt schon längstens nach 5 Minuten den Stillstand auf und die Pulse setzen sogleich kräftig ein. Die in dieser Art wirksame Mimimaldosis Atropin ist also wieder 0,0025 mg. Bei einiger Übung gelingt es, mit Atropin in Ringer ebenso zuverlässige Werte zu erhalten, als bei Zusatz von Atropin in Azetylcholinlösung.

In einigen Fällen kontrollierte ich die Befunde mittels der Vitalischen Reaktion, nachdem das Atropin auf dem von Cloetta[1]) und Schinz[2]) angegebenen Wege isoliert war.

Um aus dem Gehalte der einzelnen Blutproben den Giftrest des Gesamtblutes genau berechnen und mit dem infolge der intravenösen Injektion anfänglich im Blute herrschenden Atropingehalt vergleichen zu können, wäre eigentlich die Kenntnis der Gesamtblutmenge des Frosches erforderlich. Da hierüber aber keine Angaben vorliegen und eigene zur Bestimmung der Gesamtblutmenge angestellte Versuche in bezug auf die Konstanz wenig befriedigende Resultate ergaben, muß ich mich damit begnügen, die Gesamtblutmenge des Frosches in den Berechnungen der nachfolgenden Tabellen zu 7% des Körpergewichtes anzunehmen. Tatsächlich scheinen aber trotz gleichmäßiger Haltung der Tiere nicht unwesentliche Schwankungen beim Frosch vorzukommen.

Zunächst vergiftete ich die Frösche intravenös, verblutete die Tiere nach verschiedener Vergiftungsdauer entweder aus einer in die Bauchvene eingeführten Glaskanüle oder durch Eröffnung des Ventrikels bei noch gut schlagendem Herzen und prüfte die Wirksamkeit des durch sofortiges Auszentrifugieren gewonnenen Serums am azetylcholinvergifteten Eskulentenherzen.

Injiziert man einem Frosch Atropinsulfat in die Bauchvene, so findet man bereits nach kurzer Zeit nur mehr einen geringen Bruchteil der injizierten Menge im Blutserum. Nach intravenöser Injektion von 0,05 mg Atropinsulfat pro 1 g Frosch wurden folgende Werte erhalten:

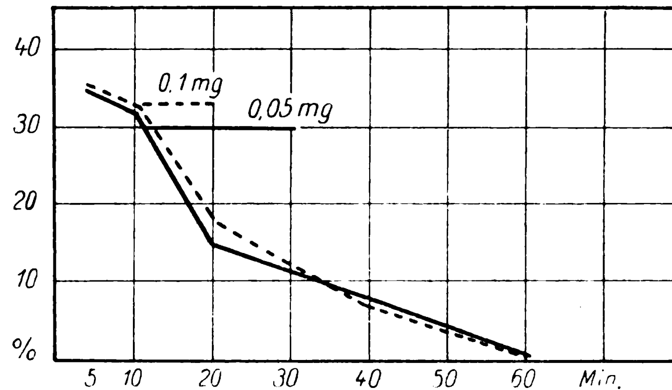
1) Cloetta, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 64, S. 427, 1911.
2) Schinz, Ebenda Bd. 81, S. 3, 1917.

Froschgewicht	Berechnete Blutmenge in g	Injiziertes Atropin in mg	Injiziertes Atropin in FHD	FHD berechnet für 0,2 ccm Serum	Grenze der wirksamen Verdünnung	Angewandte Serummenge	Gefundene FHD berechnet für 0,2 ccm Serum	Gefundene FHD in %	Fehlende FHD in %	Nach einer Vergiftungsdauer von Minuten	Durchschnittswerte der nach der Vergiftungsdauer im Blute gefundenen Atropinmengen in %
46	3,2	2,3	920	57	0,1 : 5	0,01	20	35	65	5	
54	3,8	2,7	1080	57	0,1 : 5	0,01	20	35	65	5	35% nach 5 Minuten
46	3,2	2,3	920	57	0,1 : 5	0,01	20	35	65	5	
58	4,0	2,9	1160	57	0,1 : 5	0,01	20	35	65	10	
58	4,0	2,9	1160	57	0,1 : 5	0,01	20	35	65	10	31% nach 10 Minuten
52	3,6	2,6	1140	57	0,15 : 5	0,015	13	23	77	10	
48	3,4	2,4	960	57	0,2 : 5	0,02	10	17	83	20	
48	3,4	2,4	960	57	0,25 : 5	0,025	8	14	86	20	15% nach 20 Minuten
46	3,2	2,3	920	57	0,25 : 5	0,025	8	14	86	20	
59	4,1	2,9	1160	57	0,4 : 5	0,04	5	9	91	40	
61	4,3	3,0	1200	57	0,4 : 5	0,04	5	9	91	40	9% nach 40 Minuten
64	4,5	3,2	1280	57	0,3 : 5	0,03	6	10	90	40	
50	3,5	2,5	1000	57	3 : 5	0,3	0	0	100	60	
63	4,4	3,2	1280	57	3 : 5	0,3	0	0	100	60	0% nach 60 Minuten
64	4,5	3,2	1280	57	3 : 5	0,3	0	0	100	60	

Nach der intravenösen Dosis von 0,1 mg Atropinsulfat pro 1 g Frosch ergab sich folgendes:

Froschgewicht	Berechnete Blutmenge in g	Injiziertes Atropin in mg	Injiziertes Atropin in FHD	FHD berechnet für 0,2 ccm Serum	Grenze der wirksamen Verdünnung	Angewandte Serummenge	Gefundene FHD berechnet für 0,2 ccm Serum	Gefundene FHD in %	Fehlende FHD in %	Nach einer Vergiftungsdauer von Minuten	Durchschnittswerte der nach der Vergiftungsdauer im Blute gefundenen Atropinmengen in %
77	5,4	7,7	3080	113	0,05 : 5	0,005	40	35	65	5	
50	3,5	5,0	2000	113	0,05 : 5	0,005	40	35	65	5	35% nach 5 Minuten
51	3,6	5,1	2040	113	0,05 : 5	0,005	40	35	65	5	
82	5,7	8,2	3280	113	0,075 : 5	0,0075	27	24	76	10	
51	3,6	5,1	2040	113	0,05 : 5	0,005	40	35	65	10	33% nach 10 Minuten
50	3,5	5,0	2000	113	0,05 : 5	0,005	40	35	65	10	
44	3,0	4,4	1760	113	0,1 : 5	0,01	20	17	83	20	
46	3,2	4,6	1840	113	0,1 : 5	0,01	20	17	83	20	17% nach 20 Minuten
46	3,2	4,6	1840	113	0,1 : 5	0,01	20	17	83	20	
74	5,2	7,4	2960	113	0,2 : 5	0,02	10	8	92	40	
65	4,6	6,5	2600	113	0,2 : 5	0,02	10	8	92	40	8% nach 40 Minuten
53	3,7	5,3	2120	113	0,2 : 5	0,02	10	8	92	40	
65	4,6	6,5	2600	113	5 : 5	0,5	0	0	100	60	
65	4,6	6,5	2600	113	5 : 5	0,5	0	0	100	60	0% nach 60 Minuten
55	3,9	5,5	2200	113	5 : 5	0,5	0	0	100	60	

Verzeichnet man die prozentualen Werte der FHD von Tabelle 1 und 2 auf die eine Koordinate, die Zeit auf der Abszisse, so kommt man zu folgenden Kurven, aus denen das äußerst schnelle Verschwinden des Atropins aus dem Blute hervorgeht.



Kurve 3.

Die aus den beiden Versuchsreihen gewonnenen Kurven verlaufen durchaus parallel. Es konnte also für das Atropin keine Verlangsamung der Aufnahme bei Vergrößerung der Dosis festgestellt werden, wie sie im Mäuseorganismus Gottlieb[1]) für Digitalissubstanzen nachgewiesen hat.

Versuche mit noch kleineren und solche mit noch größeren intravenösen Atropingaben fielen nicht so einwandfrei aus. Nach 0,025 mg pro Gramm Frosch war zwar wie auch bei den größeren Gaben eine deutliche und rasche Abnahme des Atropingehaltes im Blute und nach 60 Minuten praktisch kein Gift mehr nachweisbar. Doch waren bei der Kleinheit der angewandten Giftmengen die Resultate so ungleichmäßig, daß sich eine Kurve nicht einwandfrei gewinnen ließ. Größere Mengen dagegen als 0,1 mg Atropin, z. B. 1,5 mg, beeinflußten die Herzaktion der injizierten Frösche so ungünstig, daß Zirkulationsstörung die Versuchsbedingungen verändern mußte; doch zeigten auch diese Versuche mit kreislaufschädigenden Gaben, daß bereits nach 10 Minuten 80 % des injizierten Giftes verschwunden waren.

In der gleichen Weise wurde der Atropingehalt des Froschblutes nach subkutaner Injektion in die Schenkellymphsäcke geprüft. Es ergab sich, daß nach subkutaner Injektion ganz erheblicher Mengen von Atropin (1,2 mg pro Gramm Frosch) zu keiner Zeit ein nennenswerter Giftrest im Blute nachweisbar ist, was folgende Tabelle zeigt:

1) R. Gottlieb, vgl. oben.

Versuchsnummer	Froschgewicht	Berechnete Blutmenge in g	Injiziertes Atropin in mg	Injiziertes Atropin in FHD	FHD berechnet für 0,2 ccm Serum	Grenze der wirksamen Verdünnung	Angewandte Serummenge	Gefundene FHD berechnet für 0,2 ccm Serum	Gefundene FHD in %	Fehlende FHD in %	Nach einer Vergiftungsdauer von Minuten	Atropindosis pro Gramm Frosch
1	87	6,1	26,1	10 440	342	1,5 : 5	0,15	< 1	0,3	99,7	5	0,3 mg Atropin pro 1 g Frosch
2	142	9,9	42,6	17 040	342	0,2 : 5	0,02	10	3	97	15	
3	77	5,4	23,1	9 240	342	2 : 5	0,2	1	0,3	99,7	45	
4	100	7,0	30,0	12 000	342	2,5 : 5	0,25	< 1	0,3	99,7	60	
5	100	7,0	60,0	24 000	686	1,5 : 5	0,15	1	0,1	99,9	5	0,6 mg Atropin pro 1 g Frosch
6	104	7,3	62,4	25 160	686	1 : 5	0,1	2	0,2	99,8	45	
7	82	5,7	49,2	19 760	686	2 : 5	0,2	1	0,1	99,9	60	
8	102	7,1	122,4	48 960	1378	2 : 5	0,2	1	0	100	5	1,2 mg Atropin pro 1 g Frosch
9	101	7,0	121,4	48 480	1378	2 : 5	0,2	1	0	100	45	
10	86	6,0	103,2	41 280	1378	2 : 5	0,2	1	0	100	60	

Die Ursache für das Fehlen des Atropins im Blute kann darin liegen, daß die Resorption so langsam vor sich geht, daß immer nur sehr kleine Mengen Atropin in das Blut übertreten, die dann, wie nach intravenöser Injektion, rasch entgiftet werden, oder die Entgiftung geht auch bei guter Resorption außerordentlich schnell und vollkommen vor sich. Um die Resorptionsgeschwindigkeit zu prüfen, wurden 0,3 mg Atropin pro Gramm Frosch in die Schenkellymphsäcke injiziert und die injizierten Lymphsäcke, wie in einer vorhergehenden Mitteilung[1]) geschildert wurde, mit je 1 ccm Ringer nach 5 Minuten ausgespült. Eine stumpfe Kanüle wurde in den Lymphsack eingeführt, dieser dann mit einem starken Faden, der um den ganzen Frosch herumgeführt wurde, oberhalb des Beckens abgeschnürt, worauf je 1 ccm Ringer in diesen Lymphsack entleert und zweimal wieder aufgesogen wurde. In keinem Falle konnte in der so gewonnenen Spülflüssigkeit Atropin nachgewiesen werden, ein Beweis, daß die Resorption schon nach 5 Minuten eine vollständige ist.

Es kann sich also nur um eine äußerst schnelle und vollständige Entgiftung handeln. Zunächst war zu prüfen, ob diese schon im Blute erfolgt. Bekanntlich haben Fleischmann[2]), Metzner[3]) und neuerdings auch Schinz[4]), A. Heffter und G. Fickewirth[5]) nach-

1) Gottlieb, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 83, S. 117, 1918.
2) Fleischmann, Ebenda Bd. 62, S. 518, 1910.
3) Metzner, Ebenda Bd. 68, S. 110, 1912.
4) Schinz, vgl. oben.
5) A. Heffter und G. Fickewirth, Biochem. Zeitschr. Bd. 40, S. 48, 1912.

gewiesen, daß Kaninchenblut und Serum in hohem Grade die Fähigkeit besitzen, Atropin zu entgiften[1]). Es lag also die Möglichkeit vor, daß auch dem Froschblut ein bedeutendes Zerstörungsvermögen für Atropin innewohne. Eigene Versuche in dieser Richtung, in denen zu 2 ccm Froschblut 2 mg Atropinsulfat zugefügt und das Gemisch nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank nach Cloettas[2]) Angaben verarbeitet wurde, ergaben bei der Ausführung der Vitalischen Reaktion mit dem auf 4 ccm eingeengten Chloroformextrakt, daß in der Verdünnung 1 : 10 noch 0,2 ccm des Auszugs eine deutliche Reaktion gaben; und da diese Reaktion, wie wiederholt festgestellt wurde, bei 0,005 mg eintritt, so folgt, daß in dem Chloroformextrakt 2 mg Atropin enthalten waren, also die gleiche Menge, die ursprünglich zugefügt war. Da zahlreiche Versuche das gleiche Resultat ergaben, ist zu folgern, daß das Froschblut keine nachweisbare entgiftende Wirkung dem Atropin gegenüber besitzt.

Dagegen liegen schon für andere Tierarten Untersuchungen vor, die auf ein Giftzerstörungsvermögen der Leber für Atropin hindeuten. So hat E. Kotliar[3]) nachgewiesen, daß das per os gegebene Atropin rascher und intensiver wirkt, wenn die Pfortader mit der unteren Hohlvene verbunden, die Leber also ausgeschaltet wird. v. Vamossy[4]) präzisiert dahin, daß das Atropin in der Leber an Nukleine und Nukleoalbumine gebunden wird, und auch Woronzow[5]) stellte fest, daß bei Hunden, Katzen und Kaninchen ein Teil des Atropins in der isolierten Leber gebunden, bzw. zerstört werde. Hierher gehört auch die Feststellung von A. Heffter und G. Fickewirth[6]), daß in der Leber des Kaninchens nach reichlicher Applikation von Atropin das Gift nicht nachgewiesen werden kann. Von dem per os eingeführten Atropin wird ein Teil unverändert ausgeschieden, daneben findet sich im Harn eine nicht bestimmbare Menge Tropin, sowie sehr kleine Mengen einer unbestimmbaren Base. Der Kaninchenorganismus vermag darnach Atropin in nicht unbedeutender Menge zu zerstören, wobei das Verschwinden des Atropins so zu erklären ist, daß es zunächst verseift wird, worauf die Komponenten oxydiert werden.

1) Was auch Danielopolu, Compte rend. de Soc. Biol. Bd. 74, S. 297, 1898 nachgewiesen hat.

2) Cloetta, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 64, S. 427, 1911.

3) E. Kotliar, Arch. des Sciences biolog. Bd. 2, S. 586—631.

4) v. Vamossy, Arch. Internat. de Pharmacodynamie Bd. 13, S. 155 bis 204, 1904.

5) Woronzow, Internat. Beitr. zur path. und therap. Ernährungsbiologie Hft. 3, S. 2.

6) A. Heffter und G. Fickewirth, Biochem. Zeitschr. Bd. 40, S. 36, 1912.

Über die Entgiftung des Atropins in der Froschleber.

Um die Grenzen des Entgiftungsvermögens der Froschleber festzustellen, wurde zunächst untersucht, ob sich in ihr nach intravenöser Injektion großer Atropinmengen überhaupt Giftreste nachweisen lassen. Zunächst wurden 0,1 mg Atropinsulfat pro Gramm Frosch in die Bauchvene injiziert, das Tier nach einer bestimmten Zeit getötet, die Leber herauspräpariert und in der von Cloetta angegebenen Weise auf Atropin untersucht. Das Chloroform wurde abgedunstet, der Rückstand mit einer bestimmten Menge Ringer aufgenommen und nach der biologischen Methode geprüft. Hierbei ergaben sich folgende Werte:

Versuchsnummer	Froschgewicht	Injiziertes Atropin in mg	Injiziertes Atropin in FHD	In der Leber gefundene FHD	Gefundene FHD in %	Fehlende FHD in %	Vergiftungsdauer von Minuten
1	105	10,5	4200	0	0	100	5
2	122	12,2	4880	0	0	100	5
3	108	10,8	4320	1	0,02	100	15
4	100	10,0	4000	0	0	100	30

Es konnte also nach intravenöser Injektion beträchtlicher Atropinmengen in der Leber niemals Atropin nachgewiesen werden. Auch Cloetta konnte nach Injektion großer Giftgaben bei Hunden, Katzen und Kaninchen nur eine geringe Atropinmenge in der Leber nachweisen. Da größere Dosen bei intravenöser Zufuhr, wie schon erwähnt, die Herztätigkeit stark schädigen, wurden die folgenden Versuche mit subkutaner Injektion großer Mengen (0,3—1,2 mg pro Gramm Frosch) angestellt. Aber auch in dieser Versuchsreihe konnte kein Atropin in der Leber nachgewiesen werden (Tabelle S. 391).

An Kaninchenorganen hat schon Cloetta das Zerstörungsvermögen der Leber geprüft und dasselbe bedeutend gefunden, während das Gehirn wenig und Muskeln überhaupt nicht Atropin zu zerstören vermochten.

Um die Frage zu beantworten, ob die Leber der Ort der raschen Zerstörung beim Frosche ist, wurden weiterhin 8 g Eskulentenleber mit 10 ccm Ringerlösung zu einem dünnflüssigen Brei verrieben, zu je 4 ccm 4 mg Atropin zugesetzt und nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank nach der beschriebenen Weise verarbeitet. In keinem Falle konnte in dem Chloroformextrakt Atropin durch die Vitalische

Versuchsnummer	Froschgewicht	Injiziertes Atropin in mg	Injiziertes Atropin in FHD	In der Leber gefundene FHD	Gefundene FHD in %	Fehlende FHD in %	Vergiftungsdauer von Minuten	Bemerkung
1	87	26,1	10 440	0	0	100	5	0,3 mg Atropin pro Gramm Frosch
2	114	34,2	13 680	0	0	100	5	
3	119	35,7	14 280	0	0	100	15	
4	101	30,3	12 120	0	0	100	15	
5	99	29,7	11 880	0	0	100	30	
6	106	63,6	25 440	0	0	100	5	0,6 mg Atropin pro Gramm Frosch
7	103	61,8	24 720	0	0	100	5	
8	97	58,2	23 280	0	0	100	15	
9	92	55,2	22 080	0	0	100	30	
10	83	99,6	39 840	0	0	100.	5	1,2 mg Atropin pro Gramm Frosch
11	98	117,6	47 040	0	0	100	15	

Reaktion nachgewiesen werden, woraus hervorgeht, daß die Froschleber im stärksten Maße entgiftend auf das Atropin wirkt.

Die Fähigkeit der Atropinzerstörung scheint der Froschleber in besonders hohem Maße zuzukommen. Die Geschwindigkeit dieses Vorganges wird in folgenden Versuchen gekennzeichnet. Der vorstehende Organbreiversuch wurde in gleicher Weise wiederholt, nur wurde der Aufenthalt im Brutschrank auf 1, 2, 4 und 6 Stunden beschränkt, nach diesen Zeiten wurden die Proben in der bekannten Weise verarbeitet und der Atropingehalt bestimmt. Es wurde gefunden:

nach	1 Stunde	0,064	statt	2 mg;	es	fehlten	also	97 %
»	2 Stunden	0,02	»	2 »	»	»	»	99 »
»	4 »	0,00	»	2 »	»	»	»	100 »
»	6 »	0,00	»	2 »	»	»	»	100 »

Aus meinen Versuchen läßt sich nichts darüber aussagen, ob die Entgiftung auf einer tiefgreifenden Zersetzung des Atropins beruht oder nur auf Esterspaltung, die bei der Unwirksamkeit der Spaltungsprodukte die Resistenz gleichfalls hinreichend erklären würde. Für diese letztere Deutung spricht das reichliche Vorkommen esterspaltender Fermente in der Leber. Das dem Muskelbrei zugesetzte Atropin wurde stets quantitativ zurückgewonnen, so daß das Muskelgewebe für die Entgiftung wohl nicht in Betracht kommt.

Es ist nur noch zu erörtern, ob neben dieser weitgehenden Entgiftung auch Ausscheidung in Frage kommt. Cloetta konnte nach Verabfolgung von Atropin dasselbe stets im Harn von Kaninchen

nachweisen, in dem von Hunden erst 1 Stunde nach der Injektio und in dem von Katzen nur nach sehr hohen d. h. letalen Dose Eine Ausscheidung durch den Magen-Darmkanal wird beim Warn blüter für mittlere Dosen von Wiechowski[1]) und Bongers[2]) übe haupt verneint. Beim Frosche dürfte die Ausscheidung, auch so we eine solche durch die Nieren in Frage kommt, in der kurzen Ze (5 Minuten!) kaum eine Rolle spielen, so daß wir in der Leber de Frosches das entgiftende Organ erblicken können.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die Re sistenz des Frosches gegenüber Atropin ist eine außerordentlich groß bei subkutaner Zufuhr verträgt er 1,2 g pro Kilogramm, bei intra venöser Applikation werden noch 0,15 g pro Kilogramm vertrage Nach intravenöser Injektion noch nicht kreislaufschädigender Gabe verschwinden schon in den ersten 10 Minuten etwa 70 % der inj zierten Atropinmenge und nach 1 Stunde ist kein Giftrest mehr i Serum nachweisbar. Nach subkanter Injektion von Atropin läßt sic auch nach der großen Dosis von etwa 1 mg pro 1 g Frosch überhau kein Giftrest im Blute nachweisen. Die Gewebe nehmen das Atropi dabei so rasch auf, daß die im Blute etwa zurückbleibenden Anteil unter der Schwelle der Nachweisbarkeit liegen. Dennoch ist wede in der Leber noch in den Muskeln des Frosches Atropin in erheblich Menge aufzufinden. Es findet also eine rasche Entgiftung statt. Al entgiftendes Organ kommt vor allem die Leber in Betracht, die auc in vitro große Mengen schnell zu entgiften vermag, während de Froschblut oder Serum im Gegensatz zu dem des Kaninchens kein entgiftenden Eigenschaften zukommen.

1) Wiechowski, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 46, S. 155, 1901.
2) Bongers, Ebenda Bd. 35, S. 417, 1895.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

83. Band **1.–2. Heft**

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
IN BADEN-BADEN.

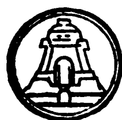
UND

Dr. O. SCHMIEDEBERG
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
IN STRASSBURG I. E.

83. Band 1.–2. Heft

(Mit 4 Tafeln und 1 Kurve)





LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1918

Ausgegeben am 28. Februar 1918

Bekanntmachung.

Die Zwischenscheine für die 5% Schuldverschreibungen und 4½% Schatzanweisungen der VII. Kriegsanleihe können vom

27. Mai d. Js. ab

in die endgültigen Stücke mit Zinsscheinen umgetauscht werden.

Der Umtausch findet bei der **„Umtauschstelle für die Kriegsanleihen", Berlin W 8, Behrenstraße 22,** statt. Außerdem übernehmen sämtliche Reichsbankanstalten mit Kasseneinrichtung bis zum **2. Dezember 1918** die kostenfreie Vermittlung des Umtausches. Nach diesem Zeitpunkt können die Zwischenscheine nur noch unmittelbar bei der „Umtauschstelle für die Kriegsanleihen" in Berlin umgetauscht werden.

Die Zwischenscheine sind mit Verzeichnissen, in die sie nach den Beträgen und innerhalb dieser nach der Nummernfolge geordnet einzutragen sind, während der Vormittagsdienststunden bei den genannten Stellen einzureichen. Für die 5% Reichsanleihe und für die 4½% Reichsschatzanweisungen sind besondere Nummernverzeichnisse auszufertigen; Formulare hierzu sind bei allen Reichsbankanstalten erhältlich.

Firmen und Kassen haben die von ihnen eingereichten Zwischenscheine rechts **oberhalb** der Stücknummer mit ihrem Firmenstempel zu versehen.

Von den Zwischenscheinen für die I., III., IV., V. und VI. Kriegsanleihe ist eine größere Anzahl noch immer nicht in die endgültigen Stücke mit den bereits seit 1. April 1915, 1. Oktober 1916, 2. Januar, 1. Juli, 1. Oktober 1917 und 2. Januar d. Js. fällig gewesenen Zinsscheinen umgetauscht worden. Die Inhaber werden aufgefordert, diese Zwischenscheine in ihrem eigenen Interesse möglichst bald bei der „Umtauschstelle für die Kriegsanleihen", Berlin W 8, Behrenstraße 22, zum Umtausch einzureichen.

Berlin, im Mai 1918.

Reichsbank-Direktorium.

Havenstein. v. Grimm.

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band bilden. Preis eines jeden Bandes M. 22.—.

Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von
Gelsdorf & Co., G. m. b. H., Eberswalde bei Berlin

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. E. Schmiedeberg, Straßburg i. E.

